

# **Профилактическая и клиническая медицина**

---

## **Preventive and Clinical Medicine**

**1**  

---

**2010**

# ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

№ 1 (34) ■ 2010

выходит 4 раза в год

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК для публикации научных работ, отражающих содержание докторских диссертаций.

До 2000 года издавались «Труды Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института», с 2000 года Труды издавались в виде периодического издания – журнала «Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова» (ISSN/ E-ISSN: 0371-9367). С 2010 года журнал издается под названием «Профилактическая и клиническая медицина» (ISSN: 2074-9120).

При использовании материалов ссылка обязательна.

#### АДРЕС РЕДАКЦИИ:

195067, Санкт-Петербург,  
Пискаревский пр., д. 47, Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова, павильон 35, научная часть.

Тел.: 8 (812) 740-15-24.

Факс: 8 (812) 543-59-18.

e-mail: mechnik@gmail.com

maimulov@gmail.com

jprclm@yandex.ru

<http://www.profdclinmed.spb.ru>

ЛР № 020496.

Подписано в печать

24.12.2009 г.

Формат 60 x 84 1/8.

Печать офсетная.

Усл. печ. л. 24,5.

Уч.-изд. л. 21,63.

Тираж 1000 экз.

Заказ №1618.

Компьютерная верстка –  
ООО «Медпресса».

Отпечатано с диапозитивов  
в ООО «Типография “Береста”»,  
Санкт-Петербург,  
ул. Коли Томчака, д. 28

ISSN 2074-9120

Профилактическая и  
клиническая медицина (Вестн.  
СПбГМА им. И.И. Мечникова)  
2010 №1(34), 192 с.

Подписной индекс:  
полугодие – 42363;  
годовой – 46364.

#### Главный редактор

Академик РАМН, з.д.н. РФ, д.м.н., профессор А.В. ШАБРОВ

#### Редакционная коллегия

Академик РАМН, з.д.н. РФ, д.м.н., профессор В.Г. АРТАМОНОВА (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор А.М. БОЛЬШАКОВ (Москва), А.А. БОРИСОВ (Санкт-Петербург), з.д.н. РФ, д.м.н., профессор В.А. ДОЦЕНКО (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор Л.П. ЗУЕВА (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор С.И. ИВАНОВ (Москва), д.м.н., профессор А.В. ИСТОМИН (Москва), д.м.н., профессор В.Р. КУЧМА (Москва), д.м.н., профессор Б.В. ЛИМИН (г. Вологда), з.д.н. РФ, д.м.н., профессор В.С. ЛУЧКЕВИЧ (Санкт-Петербург), з.д.н. РФ, д.м.н., профессор В.Г. МАЙМУЛОВ (зам.главного редактора, Санкт-Петербург), академик РАМН, з.д.н. РФ, д.м.н., профессор Г.Г. ОНИЩЕНКО (Москва), академик РАМН, з.д.н. РФ, д.м.н., профессор Ю.П. ПИВОВАРОВ (Москва), академик РАМН, з.д.н. РФ, д.м.н., профессор С.Н. ПУЗИН (Москва), академик РАМН, з.д.н. РФ, д.м.н., профессор Ю.А. РАХМАНИН (Москва), д.м.н., профессор П.Г. РОМАШОВ (Санкт-Петербург), академик РАМН, з.д.н. РФ, д.м.н., профессор П.И. СИДОРОВ (г. Архангельск), академик РАМН, з.д.н. РФ, д.м.н., профессор Г.А. СОФРОНОВ (Санкт-Петербург), академик РАМН, з.д.н. РФ, д.м.н., профессор В.И. СТАРОДУБОВ (Москва), д.м.н., профессор Е.И. ТКАЧЕНКО (Санкт-Петербург), академик РАМН, з.д.н. РФ, д.м.н., профессор В.А. ТУТЕЛЬЯН (Москва), з.д.н. РФ, д.м.н., профессор В.П. ЧАЩИН (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор Т.С. ЧЕРНЯКИНА (ответственный секретарь, Санкт-Петербург)

#### Редакционный совет

Член-корр. РАМН, д.м.н., профессор Н.М. АНИЧКОВ (Санкт-Петербург), к.м.н. А.И. ВЕРЕЩАГИН (Москва), д.м.н., профессор Л.И. ГЛУШКОВА (Сыктывкар), д.м.н., профессор С.А. ГОРБАНЕВ (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор В.А. ДАДАЛИ (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор Г.И. ДЬЯЧУК (Санкт-Петербург), член-корр. РАМН, д.м.н., профессор Н.В. ЗАЙЦЕВА (Пермь), д.м.н., профессор А.Л. ЗЕЛЬДИН (Санкт-Петербург), д.б.н., профессор А.Л. КОВАЛЕНКО (Санкт-Петербург), член-корр. РАМН, д.м.н., профессор Б.А. КУРЛЯНДСКИЙ (Москва), д.м.н., профессор С.А. ЛИННИК (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор А.В. МЕЛЬЦЕР (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор С.В. НАГОРНЫЙ (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор В.И. НИКОЛАЕВ (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор В.М. ПЕТРЕНКО (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор Л.Г. ПОДУНОВА (Москва), з.д.н. РФ, д.м.н., профессор И.В. ПОЛЯКОВ (Санкт-Петербург), к.м.н. И.А. РАКИТИН (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор В.Г. РАДЧЕНКО (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор А.В. СКАЛЬНЫЙ (Москва), д.м.н., профессор Э.Г. ТОПУЗОВ (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор С.А. ХОТИМЧЕНКО (Москва), д.м.н., профессор А.Г. ШИМАН (Санкт-Петербург), член-корр. РАМН, д.м.н., профессор А.П. ЩЕРБО (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор И.Ш. ЯКУБОВА (Санкт-Петербург)

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ ■ 2010

# Preventive and Clinical Medicine

The Ministry Of Public Health And Social Development Of The Russian Federation

№ 1 (34) ■ 2010

4 issues a year

SCIENTIFIC JOURNAL

The journal is in the list of issues recommended by the Higher Certification Commission for the publication of research papers reproducing contents of doctor and candidate dissertations.

All rights reserved. Using any material of the journal reference is obligatory.

Address of the editorial board:  
195067, Saint-Petersburg, Piskarsky prospect 47, I.I. Mechnikov Saint-Petersburg State Medical Academy, building 35, scientific department.

Fax: 8 (812) 740-15-24,  
Tel.: 8 (812) 543-59-18  
e-mail: mechnik@gmail.com  
maimulov@gmail.com  
jprclm@yandex.ru  
<http://www.profcinmed.spb.ru>

JIP № 020496

Sent to the press: 25.12.2009.

Format 60 x 84 1/8.  
Offset printing.  
Conventional printer's sheets 24,5.  
Educational printer's sheets 21,63.  
Number of copies 1000.  
Order № 1618.

Computer make-up – «Articom plus» Ltd.  
Printed in the «Printing house "Beresta"» Ltd.,  
Saint-Petersburg, Kolya Tomchak str., 28

ISSN 2074-9120  
Preventive and clinical medicine (Herald of the Mechnikov Saint-Petersburg state medical academy).  
2010 № 1 (34), 192 pp.  
Subscription index: 42363-  
полугод, 42364-год

## Editor-in-chief

Academician of RAMS, Honoured scientist of RF, M.D.,  
Professor A.V.Shabrov

## Editorial Board

Academician of RAMS, Honoured Scientist of RF, M.D., Professor V.G.ARTAMONOVA (Saint-Petersburg), M.D., Professor A.M.BOLSHAKOV (Moscow), A.A.BORISOV (Saint-Petersburg), Honoured Scientist of RF, M.D., Professor V.A.DOTSENKO (Saint-Petersburg), M.D., Professor L.P.ZUEVA (Saint-Petersburg), M.D., Professor S.I.IVANOV (Moscow), M.D., Professor A.V.ISTOMIN (Moscow), M.D., Professor V.R.KUCHMA (Moscow), M.D., Professor B.V.LIMIN (Vologda), Honoured Scientist of RF, M.D., Professor V.S.LUCHKEVICH (Saint-Petersburg), Honoured Scientist of RF, M.D., Professor V.G.MAIMULOV (vice-editor-in-chief, Saint-Petersburg), Academician of RAMS, Honoured Scientist of RF, M.D., Professor G.G.ONISCHENKO (Moscow), Academician of RAMS, Honoured Scientist of RF, M.D., Professor Yu.P.PIVOVAROV (Moscow), Academician of RAMS, Honoured Scientist of RF, M.D., Professor S.N.PUZIN (Moscow), Academician of RAMS, Honoured Scientist of RF, M.D., Professor, Yu.A. RAKHMANNIN (Moscow), M.D., Professor P.G.ROMASHOV (Saint-Petersburg), Academician of RAMS, Honoured Scientist of RF, M.D., Professor P.I.SIDOROV (Arkhangelsk), Academician of RAMS, Honoured Scientist of RF, M.D., Professor G.A.SOFRONOV (Saint-Petersburg), Academician of RAMS, Honoured Scientist of RF, M.D., Professor V.I.STARODUBOV (Moscow), M.D., Professor E.I.TKACHENKO (Saint-Petersburg), Academician of RAMS, Honoured Scientist of RF, Professor V.A.TUTELIYAN (Moscow), Honoured Scientist of RF, M.D., Professor V.P.CHASCHIN (Saint-Petersburg), M.D., Professor T.S.CHERNYAKINA (executive secretary, Saint-Petersburg)

## Editorial Council

Corresponding member of RAMS, M.D., Professor N.M.ANICHKOV (Saint-Petersburg), Candidate of Medicine A.I.VERESCHAGIN (Moscow), M.D., Professor L.I.GLUSHKOVA (Syktyvkar), M.D., Professor S.A.GORBANEV (Saint-Petersburg), M.D., Professor V.A.DADALI (Saint-Petersburg), M.D., Professor G.I.DIYACHUK (Saint-Petersburg), Corresponding member of RAMS, M.D., Professor N.V.Zaitseva (Perm), M.D., Professor A.L.ZELDIN (Saint-Petersburg), Doctor of Biology, Professor A.L.KOVALENKO (Saint-Petersburg), Corresponding member of RAMS, Professor B.A.KURLYANDSKY (Moscow), M.D., Professor S.A.LINNIK (Saint-Petersburg), M.D., Professor A.V.MELTSER (Saint-Petersburg), M.D., Professor S.V.NAGORNY (Saint-Petersburg), M.D., Professor V.I.NIKOLAEV (Saint-Petersburg), M.D., Professor V.M.PETRENKO (Saint-Petersburg), M.D., Professor L.G.PODUNOVA (Moscow), Honoured Scientist of RF, M.D., Professor I.V.POLYAKOV (Saint-Petersburg), Candidate of Medicine I.A.RAKITIN (Saint-Petersburg), M.D., Professor V.G.RADCHENKO (Saint-Petersburg), M.D., Professor A.V.Skalny (Moscow), M.D., Professor E.G.TOPUZOV (Saint-Petersburg), M.D., Professor S.A.KHOTIMCHENKO (Moscow), M.D., Professor A.G. SHIMAN (Saint-Petersburg), Corresponding Member of RAMS, M.D., Professor A.P.SCHERBO (Saint-Petersburg), M.D., Professor I.Sh.YAKUBOVA (Saint-Petersburg)

Saint-Petersburg ■ 2010

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

Орел В.И., Цителадзе А.А. Вопросы медицинского освидетельствования подростков, поступающих в военные образовательные учреждения среднего общего образования .....	7
Сайед К., Иванов А.Г. Анализ младенческой смертности и факторов, влияющих на ее снижение .....	11
Петрова Н.Н. Характеристика патологической пораженности ЛОР-заболеваниями работников промышленного предприятия .....	14
Элиович И.Г., Горбанев С.А., Нехорошев А.С. О повышении качества региональных информационных баз данных социально-гигиенического мониторинга.....	17
Щербук А.Ю., Баилов Л.Л., Донсков В.В. Опыт организации восстановительного лечения в мегаполисе у пациентов, перенесших высокотехнологичные операции (на примере Санкт-Петербурга) .....	20
Морозко П.Н. Оценка здоровья и академической успеваемости студентов высшего учебного заведения физической культуры и спорта .....	24

## ОХРАНА МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА

Самодова И.Л., Лучкевич В.С. Медико-социальная характеристика детей, лишенных родительского попечения, и оценка эффективности реабилитационных мероприятий.....	29
Уринбаева Н.А., Султанов С.Н., Сирожиддинова С.С. Оценка функционального состояния эндотелиоцитов и тромбоцитов при угрозе прерывания беременности .....	32

## ГИГИЕНА ОКРУЖАЮЩЕЙ И ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ

Чернушевич Н.И. Функциональное состояние верхних конечностей у работающих в профессиях с различными видами физической нагрузки.....	35
Фигуровский А.П., Мозжухина Н.А., Аликбаева Л.А., Хомуло Д.П., Ермолаев-Маковский М.А. Гигиеническая характеристика условий труда при изготовлении макулатурного картона.....	38
Исраилова Г.М., Эшмурадова С.Т., Тураев И.Э. Гигиеническая оценка факторов риска загрязнения мясомолочной продукции, производимой в условиях маловодья.....	41
Хамракулова М.А. Нарушения углеводно-энергетического обмена в печени под влиянием пестицида децис и коррекция их введением биологически активных веществ .....	43

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ, ПРОФИЛАКТИКИ

Николаев В.И., Денисенко М.Д. Особенности формирования эмоционального напряжения и изменения гемодинамики у человека во время психоэмоционального стресса.....	47
Минько Б.А., Прохоров Д.Г., Семенова А.А., Шевцов И.В. Ультразвуковое исследование больных раком почки при малоинвазивных хирургических вмешательствах.....	50
Касумов В.Р. Метод субпиальной транссекции в системе хирургического лечения многоочаговой эпилепсии.....	54

# CONTENTS

## PUBLIC HEALTH AND PUBLIC HEALTH SERVICES

Orel V.I., Tsiteladze A.A. Problems of physical examination of teenagers entering military educational institutions of the general secondary education	7
Sayed K., Ivanov A.G. Analysis of infantile death rate and factors influencing its decrease	11
Petrova N.N. Characteristics of pathological ear, nose and throat diseases of the Saint-Petersburg industrial enterprise workers	14
Eliovich I.G., Gorbanev S.A., Nekhoroshev A.C. On regional information databases of social-hygienic monitoring improvement	17
Scherbuk A.Yu., Bashkov L.L., Donskov V.V. Experience of regenerative treatment organization in a megacity in patients surviving hi-tech operations (St.-Petersburg as an example)	20
Morozko P. N. Assessment of health and the academic progress of sports high school students	24

## MOTHER AND CHILDHOOD PROTECTION

Samodova I.L., Luchkevich V.S. Medical-social characteristic of children deprived of parental care and assessment of rehabilitation actions efficacy	29
Urinbaeva N.A., Sultanov S.N., Sirozhiddinova S.S. Assessment of endotheliocytes and thrombocytes functional state in a threat of miscarriage	32

## SURROUNDING AND WORKING ENVIRONMENT

Chernushevich N.I. Upper extremities functional state in persons working in trades with various kinds of physical activity	35
Figurovsky A.P., Mozzhukhina N.N., Alikbaeva L.A., Khomulo D.P., Yermolaev-Makovsky M. A. Hygienic characteristic of working conditions at manufacturing chipboard	38
Israilova G.M., Eshmuradova S.T., Turaev I.E. Hygienic evaluation of risk factors of contamination of dairy and meat products manufactured under water shortage conditions	41

Khamrakulova M.A. Carbohydrate-energy metabolism disorders in the liver under the influence of decys pesticide and their correction by introduction of biologically active substances	43
---	----

## NEW TECHNOLOGIES, METHODS OF DIAGNOSTICS, TREATMENT, PREVENTION

Nikolaev V.I., Denisenko M.D. Special characteristics of emotional tension and hemodynamic change in man during psychoemotional stress	47
Minko B.A., Prokhorov D.G., Semeonova A.A., Shevtsov I.V. Ultrasonic examination of patients with renal cancer at small-invasive surgical interventions	50
Kasumov V.R. Method of subpiial transections in a system of surgical treatment of multifocal epilepsy	54



## КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Резникова Т.Н., Семиволос В.И., Ильвес А.Г., Селиверстова Н.А. Особенности внутренней картины болезни при локализации очагов демиелинизации в головном мозге у больных рассеянным склерозом ..... 57
- Зборовский А.Б., Заводовский Б.В., Никитина Н.В., Яшина Ю.В., Будкова Е.В., Доронина И.В., Павлова А.Б., Зборовская И.А. Клинико-патогенетическое значение определения маркеров метаболического синдрома у больных с остеоартрозом ..... 61
- Комяков Б.К., Акимов А.Н., Тагиров Н.С., Лазаренко И.Б., Гаджиев Н.К. Комбинированное лечение коралловидных камней ..... 65
- Суслина З.А., Бокерия Л.А., Пирадов М.А., Малашенков А.И., Ахмаджонув Н.А., Федин П.А., Родионова Ю.В., Реброва О.Ю., Кротенкова М.В., Лагутин А.В., Клочков А.С. Цитофлавин как средство профилактики поражений мозга в кардиохирургии ..... 69
- Косинец В.А. Эффективность применения метаболитического средства «Цитофлавин» при экспериментальном распространенном гнойном перитоните ..... 74
- Романцов М.Г., Горячева Л.Г., Коваленко А.Л. Циклоферон для лечения и профилактики заболеваний детского возраста ..... 78
- Сайганов С.А., Хурцилава О.Г. Лечение острой сердечной недостаточности при инфаркте миокарда правого желудочка ..... 90
- Шустер П.И., Целебровская О.Н., Сагидуллин Ф.А. Эффективность и безопасность андрогенной терапии гипогонадизма у пациентов с гиперурикемией и радикально устраненным уролитиазом ..... 95
- Ишинова В.А. Динамика тактильной чувствительности у пациентов с психогенной болью в процессе психической релаксации ..... 99
- Галеев Ш.И., Топузов М.Э., Рубцов М.А. Прогнозирование тяжелого острого панкреатита: достаточно ли критериев консенсуса «Атланта 1992»? ..... 102
- Теплов А.Ю., Гришин С.Н., Фархутдинов А.М. Возможные механизмы изменения сократительной функции изолированных поперечно-полосатых мышц мыши при аллергической перестройке организма ..... 105
- Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Добкес А.Л. Роль гемодинамических факторов в определении эффективности проведения плазмафереза у больных хроническими заболеваниями печени ..... 110
- Гриневич В.Б., Лаптева Е.Н., Егоров Д.В., Кравчук Ю.А. Оценка индекса массы тела у больных декомпенсированным циррозом печени методом двухчастотного биоимпедансного анализа ..... 115
- Чупров И.Н. Комплексная современная характеристика базально-клеточного рака кожи ..... 118

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МИКРОБИОЛОГИЯ, ИНФЕКЦИОННЫЕ И ПАРАЗИТАРНЫЕ БОЛЕЗНИ

- Зарубаев В.В., Коваленко А.Л., Сологуб Т.В., Романцов М.Г., Петров А.Ю. Сравнительная эффективность противовирусных препаратов при экспериментальной гриппозной инфекции, вызванной вирусами A/Swine (H1N1), Puerto (H1N1), Mallard/Pennsylvania (H5N2) ..... 122
- Шведова Н.М., Михайлова Е.В., Хмилевская С.А. Эпштейна-Барра вирусный мононуклеоз у детей: фармакоэкономическое обоснование иммунотропной терапии ..... 131

## CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES

- Reznikova T.N., Semivolos V.I., Ilves A.G., Seliverstova N.A. Characteristics of intrinsic pattern of illness at demyelination foci localization in the brain of patients with multiple sclerosis ..... 57
- Zborovsky A.B., Zavadovsky B.V., Nikitina N.V., Yashina Yu.V., Budkova E.V., Doronina I.V., Pavlova A.B., Zborovskaya I.A. Clinical-pathogenetic value of metabolic syndrome markers determination in patients with osteoarthritis ..... 61
- Komyakov B. K., Akimov A.N., Tagirov N.S., Lazarenko I.B., Gadzhiev N.K. Combined coral calculi treatment ..... 65
- Suslina Z.A., Bokeriya L.A., Piradov M.A., Malashenkov A.I., Akhmadzhonova N.A., Fedin P.A., Rodionova Yu.V., Rebrova O.Yu., Krotenkova M.V., Lagutin A.V., Klochkov A.S. Cytoflavin as a preventive means for brain lesions in cardiac surgery ..... 69
- Kosinets V.A. Efficacy of metabolic drug "Cytoflavin" use in experimental widespread purulent peritonitis ..... 74
- Romantsov M.G., Goryacheva L.G., Kovalenko A.L. Cycloferon for treatment and prevention of children diseases ..... 78
- Sayganov S.A., Khurtsilava O.G. Acute cardiac insufficiency treatment in myocardium infarction of the right ventricle ..... 90
- Shuster P.I., Tselebrovskaya O.N., Sagidullin F.A. Hypogonadism androgen therapy efficacy and safety in patients with hyperuricemia and radically eliminated urolithiasis ..... 95
- Ishinova V.A. Dynamics of tactile sensitivity in patients with psychogenic pain in the course of mental relaxation ..... 99
- Galeev Sh.I., Topuzov M. E., Rubtsov M.A. Prognosis of severe acute pancreatitis: whether it is enough of criteria of consensus «Atlanta 1992»? ..... 102
- Teplov A.Yu., Grishin S.N., Farkhutdinov A.M. Possible mechanisms of contractile function change in isolated murine striated muscles at allergic body change ..... 105
- Ermolov S.Yu., Ermolova T.V., Dobkes A.L. Role of hemodynamic factors in evaluation of plasmaphoresis efficacy in patients with chronic liver diseases ..... 110
- Grinevich V.B., Lapteva E.N., Egorov D.V., Kravchuk Y.A. Estimation of the index of body's mass by the method of two-frequency bioelectrical impedance analysis at the patients with decompensative cirrhosis of the liver ..... 115
- Chuprov I.N. The updated complex description of the skin basal cell carcinoma ..... 118

## EPIDEMIOLOGY, MICROBIOLOGY, INFECTIOUS AND PARASITIC DISEASES

- Zarubaev V.V., Kovalenko A.L., Sologub T.V., Romantsov M.G., Petrov A.Yu. Comparative efficacy of antiviral drugs in experimental influenza infection caused by viruses A/Swine (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>), Puerto (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>), Mallard|Pennsylvania (H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>) ..... 122
- Shvedova N.M., Mikhailova E.V., Khmylevskaya S.A. Epstein-Barr virus mononucleosis in children. Pharmacoeconomical substantiation of immunotropic therapy ..... 131

Хайитов Р.Х., Ахмедова Х.Ю. О причинах и возможности снижения частоты заражения людей HBV, HCV и HIV через донорскую кровь .....	136
Александрова Е.А., Казимирова Н.Е., Лепилин А.В., Шульдяков А.А. Клинико-патогенетические аспекты развития пародонтита у больных туберкулезом легких.....	138
Ахмедова М.Д., Имамова И.А. Раннее прогнозирование риска развития острой почечной недостаточности при острых кишечных инфекциях у детей .....	141
Гулямов Н.Г., Далимов Т.К., Мирзажанова Д.Б. Функциональная недостаточность коры надпочечников при брюшнотифозной инфекции: гормональные и иммунологические аспекты патогенеза .....	144
Шоумаров С.Б., Гулямов Н.Г., Смагин А.А. Причины и пути преодоления формирования серонегативности при вакцинопрофилактике брюшного тифа .....	147

#### НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Гайковая Л.Б., Кухарчик Г.А., Бурбелло А.Т., Вавилова Т.В. Лабораторные исследования в оценке эффективности и безопасности лекарственной терапии ишемической болезни сердца .....	149
Романцов М.Г., Исаков В.А., С.Б. Рыбалкин, Краснов В.В., Коваленко А.Л. Современные подходы к лечению герпетической болезни .....	157

#### ПОДГОТОВКА КАДРОВ

Гребенюк Т.Б., Романцов М.Г., Сологуб Т.В., Даниленкова Г.Г. Основы конструктивной педагогики в образовательном процессе медицинских ВУЗов .....	169
--	-----

#### РЕЦЕНЗИИ

Рецензия на монографии А.П. Щербо «Григорий Витальевич Хлопин. Листая страницы истории» (СПб.: Изд. ООО «АСпринт», 2006) и «Захарий Григорьевич Френкель. Жизнь длиною в век» (СПб.: Издательство СПбМАПО, 2009) .....	174
--	-----

#### ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

К юбилею профессора Черновой Галины Ивановны.....	177
Внимание авторов.....	179

Khayitov R.Kh., Akhmedova H.Yu. On causes and possibility of frequency rate decrease of human HBV, HCV and HIV infection through donor blood .....	136
Aleksandrova E.A., Kazimirova N.E., Lepilin A.V., Shuldyakov A.A. Clinical-pathogenetic aspects of periodontitis development in patients with pulmonary tuberculosis .....	138
Akhmedova M.D., Imamova I.A. Early risk prognosis of acute renal insufficiency development in acute enteric infections in children .....	141
Gulyamov N.G., Dalimov T.K., Mirzajanova D.B. Adrenal gland cortex functional insufficiency in typhoid fever infection: hormonal and immunological aspects of pathogenicity .....	144
Shoumarov S.B., Gulyamov N.G., Smagin A.A. Causes and ways of seronegativity formation overcoming in vaccinal prevention of typhoid fever .....	147

#### SCIENTIFIC REVIEWS

Gaykovaya L.B., Kukharchik G.A., Burbello A.T., Vavilova T.V. Laboratory studies in efficacy and safety evaluation of medicinal therapy of ischemic heart disease .....	149
Romantsov M.G., Isakov V.A., Rybalkin S.B., Krasnov V.V., Kovalenko A.L. Modern approaches to the treatment of herpetic infection .....	157

#### PERSONNEL TRAINING

Grebenyuk T.B., Romantsov M.G., Sologub T.V., Danilenkova G.G. Principles of constructive pedagogics in educational process of higher medical schools .....	169
---	-----

#### REVIEWS

Professor Romashov P.G. and Professor Vorobiova L.V. reviews of monographs "Grigory Vitalievich Khlopin. Turning over the pages of history". Publishing house "ASprint" Ltd., Spb, 2006 and "Zakhary Grigorievich Frenkel. Life through the age". Spb., SPbMAPDT Publishing house, 2009 .....	174
---	-----

#### ANNIVERSARIES

To Professor Chernova Galina Ivanovna anniversary .....	177
To Authors Attention .....	179





# ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ PUBLIC HEALTH AND PUBLIC HEALTH SERVICE

УДК 613.956:616-071.2:378

© В.И. Орел, А.А. Цителадзе, 2010  
© V.I.Orel, A.A.Tsiteladze, 2010

## ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОГО ОСВИДЕТЕЛЬСТВОВАНИЯ ПОДРОСТКОВ, ПОСТУПАЮЩИХ В ВОЕННЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ УЧРЕЖДЕНИЯ СРЕДНЕГО ОБЩЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

В.И. Орел<sup>1</sup>, А.А. Цителадзе<sup>2</sup>

*Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия,  
Санкт-Петербург, Россия*

*Орел В.И., Цителадзе А.А. Вопросы медицинского освидетельствования подростков, поступающих в военные образовательные учреждения среднего общего образования // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 7–10.*

<sup>1</sup>Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»; 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; тел./факс: (8-812) 554-05-83; e-mail: spb@gpma.ru.

<sup>2</sup>Государственное общеобразовательное учреждение «Санкт-Петербургское суворовское военное училище» Минобороны РФ; 194011, Санкт-Петербург, ул. Садовая, д. 26; тел./факс: 310-18-00; e-mail: spb-svu.nm.ru.

**Резюме:** Проведены анализ системы медицинского освидетельствования подростков при поступлении в училища, комплексная оценка состояния их здоровья. В условиях реформирования системы военного образования необходима межведомственная интеграция при проведении основных этапов медицинского освидетельствования подростков, поступающих в училища, на базе детских медицинских учреждений Минздрава РФ.

**Ключевые слова:** военные образовательные учреждения среднего общего образования (училища); оценка состояния здоровья подростков; медицинское освидетельствование; межведомственная интеграция.

*Orel V.I., Tsiteladze A.A. Problems of physical examination of teenagers entering military educational institutions of the general secondary education // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 7–10.*

<sup>1</sup>State educational institution for high professional education «Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy by Federal agency for health services and social development»; 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2; tel./fax: (8-812) 554-05-83; e-mail: spb@gpma.ru.

<sup>2</sup>State general secondary education school «Saint-Petersburg Military Suvorov School»; 194011, Saint-Petersburg, Sadovaya str., 26; tel./fax: 310-18-00, e-mail: spb-svu.nm.ru.

**S u m m a r y :** The study conducted the analysis of the medical examination of adolescents to enroll in military schools, a comprehensive assessment of their health status. In reforming the military education system interagency integration is necessary in carrying out the basic stages of a medical examination of young people entering the military school in child health clinics of the Ministry of Health.

**К e y w o r d s :** military school of general secondary education (college); assessment of adolescent health status; medical examination; interdepartmental integration.

**С**остояние здоровья и организационно-методические проблемы медицинского обеспечения детей подросткового возраста приводит к негативной ситуации при решении ряда медико-социальных вопросов, в том числе при проведении медицинского освидетельствования [1]. До 80% подростков имеют медицинские ограничения при выборе профес-

сии; 12–28% учащихся профессиональных училищ имеют медицинские противопоказания к выбранным и изучаемым профессиям [2].

Ежегодно более тридцати тысяч подростков проходят конкурсный отбор при поступлении в суворовские военные училища и кадетские корпуса (училища), основными задачами которых является подго-

товка обучающихся к поступлению и продолжению обучения в образовательных учреждениях Минобороны РФ [3]. Круглосуточное пребывание в «закрытом коллективе» в отрыве от семьи, строгая регламентация повседневной деятельности и быта, усиленная физическая подготовка и другие особенности интенсивного учебного процесса в училище увеличивают физическую, психоэмоциональную и социальную нагрузку на детский организм при известной его повышенной чувствительности и низкой устойчивости к воздействию факторов напряженного учебного процесса на фоне активных процессов роста и развития в подростковом возрасте. Важность оценки состояния здоровья кандидатов в училища определяется и медицинскими проблемами дальнейшего профессионального выбора, зависящего от заключения о состоянии здоровья.

Постановлением Правительства РФ от 30 апреля 2008 г. № 328 (Типовое положения о суворовских военных, нахимовских военно-морских, военно-музыкальном училищах и кадетских (морских кадетских) корпусах) законодательно определено, что «в училища могут поступать несовершеннолетние граждане, годные по состоянию здоровья». В условиях реформирования системы военного образования и приемом на обучение детей в возрасте от 10 лет необходима межведомственная интеграция усилий по проведению основных этапов их медицинского освидетельствования.

**Ц е л ь и с с л е д о в а н и я .** Провести оценку системы медицинского отбора подростков, поступающих в училища, и определить алгоритм и объема медицинских обследований для оптимального решения задач военно-врачебной экспертизы на базе детских медицинских учреждений Минздрава РФ.

**М а т е р и а л и м е т о д ы и с с л е д о в а н и я .** Проанализированы итоги окончательного медицинского освидетельствования кандидатов, поступавших в Санкт-Петербургское суворовское военное училище в 1996–2008 гг. (6859 юношей 12–15 лет). Состояние здоровья юношей, поступавших в 2009 году, оценивалось по результатам медицинского осмотра зачисленных в училище (126 юношей 10–12 лет). У абитуриентов и воспитанников (560 юношей 10–16 лет) проведена оценка качества жизни. Адаптированный по возрасту опросник «The PedsQL?, Mari research trust» состоит из 4 шкал: физическое функционирование – уровень здоровья и физической активности; эмоциональное функционирование; социальное функционирование; функционирование в детском коллективе; оценивается суммарная шкала психологического здоровья. Каждое измерение высчитывается в соответствии со шкалой 0–100 баллов: качество жизни тем хуже, чем ниже оценка [3]. В данной группе проведен «тест анализа здоровья и адаптированности организма» с определением степени выраженности соматоформной вегетативной дисфункции (СВД) в качестве интегрального критерия здоровья и адаптированности подростков. Обследуемым предла-

гается ответить на 65 вопросов. Анализ ответов позволяет по значению интегрального показателя определить наличие СВД и степень ее тяжести: менее 20% соответствует хорошим и отличным показателям адаптированности организма, выше 20% свидетельствуют о той или иной степени нарушения адаптированности [4].

**Р е з у л ь т а т ы и с с л е д о в а н и я .** Под медицинским освидетельствованием понимают изучение и оценка состояния здоровья и физического развития граждан на момент освидетельствования в целях определения их годности к поступлению или обучению с вынесением письменного заключения. В России сложились традиции проведения военно-врачебной экспертизы (ВВЭ). Так, при приеме в Пажеский корпус (образован в 1802 г.), в пажи-кадеты определяли с 10 лет и обращалось «главнейшее внимание на то, что цель учреждения есть приготовление молодых людей к военной службе, для чего необходимо, чтобы они, в отношении здоровья их, имели потребные качества и способности...». При поступлении кандидаты предъявляли «свидетельства о состоянии здоровья и телесного сложения..., о привитии оспы» и подвергались «в корпусе медицинскому освидетельствованию в способности к военной службе на основании правил, установленных для военно-учебных заведений»; не удовлетворяющие этим требованиям приему не подлежали. Старший лекарь «со вниманием осматривал каждого лично и давал в том письменные свидетельства...» [5].

В наши дни порядок медицинского освидетельствования закреплён законодательно [6]. Для граждан, поступающих в училища, предписано проведение предварительного освидетельствования военно-врачебными комиссиями (ВВК) военных комиссариатов субъектов РФ и окончательного освидетельствования ВВК училищ с привлечением врачей-специалистов; определен порядок оформления экспертной медицинской документации и экспертного решения. Регламентированный порядок ВВЭ в целом позволял эффективно проводить индивидуальную оценку категории годности граждан к поступлению в училище в соответствии с «Расписанием болезней» [6]. В 1996–2008 гг. при проведении окончательного медицинского освидетельствования в Санкт-Петербургском СВУ у 7–10% подростков выявлены заболевания, препятствующие по состоянию здоровья к поступлению в училище, структура которых представлена в таблице 1.

В 2009 году ведомственными документами Минобороны РФ определено экспертную оценку состояния здоровья проводить без медицинского обследования кандидатов только по результатам изучения «медицинской карты». При этом не конкретизирована ее конкретная форма, что на практике привело к представлению амбулаторных карт подростков, до 60% которых оказались малоинформативными для решения экспертных вопросов. В то же время, экспертный подход должен быть дифференцированным, с учетом функциональной способности организма адаптиро-

Таблица 1

Структура заболеваний, препятствующих  
поступлению в училище по состоянию здоровья  
в 1996–2008 гг. (%)

Ранговое место	Основные нозологические формы и заболевания	Число признанных негодными по состоянию здоровья
I	Болезни системы кровообращения	30,7
II	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	14,3
III	Болезни глаз и придаточного аппарата	13,9
IV	Болезни органов пищеварения	7,7
V	Болезни нервной системы	7,5
VI	Болезни мочеполовой системы	7,1
VII	Эндокринные болезни, расстройства питания и нарушения обмена веществ	5,3
VIII	Болезни органов дыхания	4,7
IX	Болезни кожи и подкожной клетчатки	4,2
X	Психические расстройства	3,2
XI	Другие не указанные болезни	1,4
ВСЕГО		100,0

Таблица 2

Уровень заболеваемости первокурсников по  
результатам медицинских осмотров (%)

Заболевания и отклонения в состоянии здоровья по основным нозологическим формам	Уровень заболеваемости	
	2001–2008 гг.	2009 г.
Эндокринные болезни, расстройства питания и нарушения обмена веществ	5,2	163,3
в том числе – ожирение	0	112,3
Новообразования, всего	4,7	61,2
Болезни крови, всего	0	20,4
Болезни нервной системы, всего	8,4	214,3
Болезни глаз и придаточного аппарата, всего	91	81,6
Болезни органов дыхания, всего	13,2	316,2
Болезни системы кровообращения, всего	7,3	20,4
Болезни органов пищеварения, всего	0	110,9
Болезни костно-мышечной системы, всего	33,5	60,8
в том числе – сколиоз	10,9	30,2
Болезни мочеполовой системы, всего	5,3	306,1
в том числе – фимоз	0	102

Таблица 3

Сравнение качества жизни у подростков,  
поступающих в училищах и обучающихся в них

Шкала качества жизни	Уровень качества жизни в баллах	
	Абитуриенты	Обучающиеся в училище
Физическое функционирование	81,4	88,6
Эмоциональное функционирование	74	79
Социальное функционирование	85,4	90,5
Функционирование в детском коллективе	73	82,4
Психологическое здоровье	79,1	85,1

ваться к условиям обучения. У подростков, помимо хронической патологии, распространены функциональные отклонения, которые входят в перечень медицинских противопоказаний к поступлению в училища, регламентированный «Расписанием болезней» [6]. При «упрощенном» порядке медицинского отбора вне поля зрения оказались заболевания и состояния, верификация которых возможна только при медицинском обследовании. Как следствие, по результатам медицинских осмотров первокурсников, обучающихся в училище, отмечена тенденция увеличения случаев заболеваний и отклонений в состоянии здоровья (табл. 2).

Ограниченные временные рамки при проведении вступительных испытаний определили поиск тестовых методик скрининговой оценки состояния здоровья подростков. При проведении «теста анализа здоровья и адаптированности организма» у большинства абитуриентов значения интегрального индекса СВД достоверно выше по сравнению с суворовцами, прошедших «традиционное» медицинское освидетельствование, что говорит о более низкой адаптированности и неблагополучии в состоянии их здоровья. В сравниваемых группах у абитуриентов получены и более низкие показатели параметров качества жизни (табл. 3), взаимосвязанных с состоянием здоровья.

Установлены значимые связи уровня качества жизни со значениями интегрального индекса синдрома СВД (табл. 4).

Таблица 4

Зависимость параметров качества жизни от  
выраженности соматоформной вегетативной  
дисфункции (СВД) и адаптивности организма

Шкала качества жизни	Уровень качества жизни в баллах	
	при СВД < 20% (хорошая адаптивность)	при СВД > 20% (адаптивность снижена)
Физическое функционирование	83,3	78,5
Эмоциональное функционирование	78,2	68,4

Таблица 4 (продолжение)

Зависимость параметров качества жизни от выраженности соматоформной вегетативной дисфункции (СВД) и адаптивности организма

Шкала качества жизни	Уровень качества жизни в баллах	
	при СВД < 20% (хорошая адаптивность)	при СВД > 20% (адаптивность снижена)
Социальное функционирование	88,2	81,1
Функционирование в детском коллективе	76,7	67,2
Психологическое здоровье	81,9	74,6

**З а к л ю ч е н и е .** Полученные результаты свидетельствуют о негативных тенденциях состояния здоровья воспитанников училища в условиях отсутствия предварительного медицинского отбора кандидатов, которые могут усугубиться в процессе обучения и явиться причиной ограничения дальнейшего профессионального выбора подростков в соответствии с предназначением училищ. Это определяет актуальность проведения медицинского освидетельствования кандидатов, поступающих в училища.

На данном этапе реформы военного образования предлагается следующий порядок и объем медицинского отбора подростков в училища, предусматривающий межведомственный подход: 1. Обязать кандидатов пройти медицинский осмотр на базе детского медицинского учреждения по месту жительства в объеме, определенном приказом Минобороны и Минздрава РФ 240/168–2001 г. «Об организации медицинского обеспечения подготовки граждан РФ к военной служ-

бе» в отношении граждан 10-ти летнего возраста. Конкретизировать требование о предоставлении «Медицинской карты ребенка» (Форма № 026/2000), в которой отражаются результаты осмотра с итоговой оценкой состояния здоровья, врачебно-профессиональной консультации; 2. Экспертная оценка состояния здоровья кандидата проводится по результатам изучения медицинской карты и выписки из амбулаторной карты; 3. В период вступительных испытаний целесообразно проведение скрининг-обследования (тест-опрос, проведение функциональных проб и др.); 4. Рекомендованные к поступлению непосредственно по прибытию в училище представляют справки, регламентированные для организованного детского коллектива, сертификат о профилактических прививках.

#### Список литературы

1. Баранов А.А. Профилактические основы развития приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения в интересах детей. / Баранов А.А., Кучма В.Р. // Здравоохранение Российской Федерации. – 2008. – № 1. – С. 10–11.
2. Рапопорт И.К. Состояние здоровья школьников и проблемы выбора профессии. / Рапопорт И.К. // Гигиена и санитария. – 2009. – № 2. – С. 36–38
3. Varni J.W. et al. The Peds QL: Measurement Model for the Pediatric Quality of Life Inventory. Medical Care, 1999; 37 (2): 126–139
4. Куликов А.А. Оптимизация учебно-воспитательного процесса на основе мониторинга здоровья школьников. / Куликов А.А., Лебедев СБ., Шевченко В.Н. // Регион: Политика. Экономика. Социология. – 2000. – № 4. С. 132–135.
5. Пажеский Его Императорского Величества корпус за сто лет: в 2 т. / авт.–сост. Д.М. Левшин. – СПб.; «Т-во Художественной печати», 1902. – с Т. 1 – С. 204–216.
6. Постановление Правительства РФ от 25 февраля 2003 г. № 123 «Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе». / Собрание законодательства РФ. – 2003. – № 10. ст. 902.

#### Сведения об авторах:

Орел Василий Иванович, доктор медицинских наук, заслуженный деятель науки РФ, профессор, заведующий кафедрой социальной педиатрии и организации здравоохранения ФПК и ПП ГОУВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Росздрава»; тел. раб. (8-812) 554-05-83, моб. 8-921-949-41-47; e-mail: spb@gpma.ru.

Цителадзе Алексей Асланович, начальник медицинской службы ГОУ Минобороны РФ «Санкт-Петербургское суворовское военное училище»; тел. (8-812) 310-18-00; e-mail: tsitalex@mail.ru.

#### Information about the authors:

Orel V.I. Doctor of Medicine, Professor, Honoured Scientist of FR, head of State educational institution for high professional education «Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy by Federal agency for health services and social development»; 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str. 2; work tel. (812) 554-05-83, mobile phone 8-921-949-41-47; e-mail: spb@gpma.ru.

Tsiteladze A.A. Chief Physician of Saint-Petersburg Military Suvorov School; work tel. (812) 310-18-00, mobile phone 8-921-791-20-66; e-mail: tsitalex@mail.ru.

УДК 614.1: 312.2: 616–053.3 (471.331)

© К. Сайед, А.Г. Иванов, 2010

© K. Sayed, A.G. Ivanov, 2010

## АНАЛИЗ МЛАДЕНЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ И ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЕЕ СНИЖЕНИЕ

К. Сайед, А.Г. Иванов

Тверская государственная медицинская академия, г. Тверь, Россия

Сайед К., Иванов А.Г. Анализ младенческой смертности и факторов, влияющих на ее снижение // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 11–14.

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тверская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (ГОУ ВПО Тверская ГМА Росздрава). Россия, 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел.: 8 (4822) 32-17-79, факс: 8 (4822) 34-43-09. Электронный адрес: m000293@tversu.ru

**Резюме:** Проведен анализ младенческой смертности в Тверской области за 1996–2007 гг. и факторов, формирующих ее уровень. Выявлена положительная динамика показателей младенческой смертности в Тверской области за последние 11 лет, во многом связанная с реализацией «Комплексной программы по охране здоровья женщин и детей, снижению младенческой смертности в Тверской области», рассчитанной на период с 1989 по 2010 гг., что обуславливает целесообразность разработки и внедрения целевых региональных программ снижения смертности населения, в том числе от конкретных причин смерти.

**Ключевые слова:** младенческая смертность; управляемые, управляемые не полностью и неуправляемые факторы; целевые региональные программы.

Sayed K., Ivanov A.G. Analysis of infantile death rate and factors influencing its decrease // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 11–14.

State Educational Institution of the Higher Professional Education «Tver State Medical Academy of the Federal Agency for Public Health and Social Development». Russia, 170100, Tver, Sovetskay str., 4. Tel.: 8 (4822) 32-17-79, fax: 8 (4822) 34-43-09. E-mail: m000293@tversu.ru

**Summary:** The research represents the analysis of infant mortality and factors determining its rate in Tver Region for the period of 1996–2007. It reveals a positive dynamics in the indexes of infant mortality for the last 11 years which is to large extent can be attributed to the implementation of the «Complex Program on Women and Child Care and Child Mortality Reduction» in Tver Region, carried out in 1989–2010. It also proves the effectiveness of developing and launching strategic programs on fighting both the rate and the definite causes of death among the population.

**Key words:** infant mortality; manageable, partially manageable and unmanageable factors; strategic regional programs.

**М**ладенческая смертность относится к числу ведущих индикаторов не только здоровья населения, но и в целом уровня жизни, а также качества работы системы здравоохранения. На протяжении нескольких десятилетий Тверская область находилась в числе регионов с самым высоким уровнем младенческой смертности как по Центральному федеральному округу (ЦФО), так и по Российской Федерации (РФ) в целом.

**Цель исследования.** Обоснование целесообразности разработки и внедрения целевых региональных программ снижения смертности населения, в том числе от конкретных причин.

**Материал и методы исследования.** В работе проведен анализ статистических данных показателей младенческой смертности, перинатальной смертности, в том числе ранней неонатальной и мертворождаемости по данным Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Тверской области. При помощи многофакторного дисперсионного анализа количественно определялись значимость и доля влияния различных факторов на уровень младенческой смертности.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Уровни младенческой смертности в Тверской области за 1996–2007 гг. колебались в пределах от 19,3‰ в 1998 г. до 9,8‰ в 2007 г. Положительная динамика показателя наблюдалась с 1999 г. –

поступательное сокращение младенческой смертности. В целом показатель сократился на 46,2% (с 18,2‰ в 1996 г. до 9,8‰ в 2007 г.). Вместе с тем, показатель, как и ранее, продолжал превышать среднероссийские уровни. К 2007 г. разница составляла 4,3% (по РФ – 9,4‰), по ЦФО – 25,6% (7,8‰).

Подобная тенденция с 1999 г. прослеживается и в городских поселениях области, а в сельской местности данный процесс начался несколько позже (с 2002 г.). Сравнение смертности городских и сельских детей до 1 года показало, что показатели на селе в основном превышали городские (исключение составили 1998 г., 2000 г. и 2006 г., когда сельские коэффициенты были ниже городских). При этом уровень младенческой смертности в городских поселениях колебался от 8,3‰ (2007 г.) до 19,9‰ (1998 г.), в сельских – от 10,2‰ (2006 г.) до 24,1‰ (1996 г.). Следовательно, произошедшие положительные изменения в уровнях младенческой смертности, примерно в равной мере коснулись как города, так и села. Показатели относительно 1996 г. сократились (на 47,8% и 42,7% соответственно), при этом более интенсивная динамика наблюдалась на сельских поселениях с 1996 по 2006 гг.

В городских округах Тверской области уровни младенческой смертности в 2007 г. были в пределах от 5,0‰ до 16,2‰. Относительно 1996 г., в основном, происходил процесс сокращения, убыль показателей в итоге составляла от 8,5% до 3,6 раз. Среди муници-



пальных районов диапазон значений младенческой смертности значительно варьировал: от 2,8‰ до 43,0‰. При этом произошедшие изменения показателей по территориям области за исследуемый период были неоднозначны. Так, в 12 районах был зафиксирован рост, а в 14 – снижение младенческой смертности; в 4 районах показатель практически не изменился, в 6 – случаи младенческой смертности зафиксированы не были.

Наибольшее снижение смертности детей 1-го года жизни в Тверской области наблюдалось среди девочек (в 2,1 раза относительно 1996 г., у мальчиков показатель снизился в 1,5 раза). Следовательно, увеличилась доля мальчиков в структуре умерших в раннем детском возрасте. Так, если в 1996 г. они составляли чуть больше половины (54,6%) совокупности, то в 2007 г. представляли 62,1% от общего числа умерших детей первого года жизни.

За анализируемые годы показатель перинатальной смертности по области превышал среднероссийские уровни (за исключением 2000 г.) и в 2007 г. разница составляла 15,4% (10,4‰ против 8,8‰). Среди регионов ЦФО в 2007 г. Тверская область по перинатальной смертности занимала четвертое место после Рязанской (12,8‰), Костромской (11,2‰) и Калужской (10,6‰) областей, превышая средний уровень по ЦФО (9,1‰) на 1,3‰.

Коэффициент перинатальной смертности по области был в пределах от 10,4‰ до 19,3‰ (2007 и 1998 гг., соответственно), за 11 лет ее уровень снизился на 42,8%. Динамика показателей ранней неонатальной смертности и мертворождаемости, определяющих уровень перинатальной смертности, в течение анализируемого периода была нестабильной, но прогрессирующей. К 2007 г. наблюдалось сокращение мертворождаемости в 3 раза, а показатель ранней неонатальной смертности снизился на 15,3%.

Структура причин смерти детей 1-го года жизни различается в городской и сельской местности. В городских поселениях более половины (53%) смертей младенцев приходится на причины перинатальной смерти (в сельской местности – 33%). На втором месте по смертности городских детей стоят врожденные аномалии – 24% (в сельской местности – 22%). В настоящее время болезни органов дыхания занимают на селе второе место (25% против 13% в городских поселениях) в структуре причин младенческой смерти.

За последние одиннадцать лет произошло сокращение коэффициента младенческой смертности от всех причин: от врожденных аномалий – в 2,4 раза; от некоторых причин перинатальной смерти – на 31%; от несчастных случаев, отравлений и травм – на 40%; от болезней органов дыхания – на 38%.

В ходе исследования было выявлено, что большинство основных медико-социальных факторов, формирующих весьма значительный уровень младенческой смертности, как в городах, так и в сельской местности, носят социальный характер и многие из них являются устранимыми при совместных усилиях

не только медицинских работников, но и соответствующих заинтересованных общественных организаций. Так, целый ряд факторов полностью зависит от организации медицинского обслуживания, как детей 1-го года жизни, так и беременных и рожениц. Последнее обстоятельство особенно актуально для сельских поселений области.

Интегрированная оценка воздействия значительного числа медико-социальных факторов на частоту смертей детей 1-го года жизни показала, что в городах наиболее существенными факторами являются следующие: вредные привычки отца, материальная обеспеченность семьи, социальное положение матери, семейное положение матери, наследственность родителей, жилищные условия, регулярность дородового патронажа и вредные привычки матери.

В сельской местности первые восемь медико-социальных факторов, влияющих на младенческую смертность, выглядят следующим образом: вредные привычки отца, социальное положение матери, степень доношенности при родах, материальная обеспеченность, образование отца, осложнения в родах, регулярность дородового патронажа и семейное положение матери.

Большинство перечисленных факторов носят социальный характер и относятся к категории устранимых.

В ходе исследования также изучалась сила влияния некоторых факторов социального, биологического и медицинского характера на уровень младенческой смертности по области в целом, в райцентрах и сельских поселениях региона. В качестве инструмента, измеряющего связь степени зависимости факторов и результата, был применен многофакторный дисперсионный анализ, при помощи которого удалось количественно определить значимость и долю влияния различных факторов на результативный признак – уровень младенческой смертности.

В целом изучалось 27 контролировавшихся факторов, влияющих на уровень смертности детей 1-го года жизни. Все они были разбиты на три группы: управляемые факторы, управляемые не полностью и неуправляемые. Кроме того, в каждой из этих групп выделялись факторы преимущественно медицинского и немедицинского характера. Представленное подразделение факторов носит условный характер, однако, позволяет выделить те из них, воздействие на которые реально с целью снижения младенческой смертности, а также факторы, зависящие преимущественно от организации медицинской службы. Очевидно, что наибольшую практическую значимость имеют данные о влиянии на младенческую смертность управляемых факторов, то есть тех, изменить которые представляется вполне возможным.

Расчеты показали, что, независимо от типа поселений, на управляемые факторы приходится наибольший удельный вес в формировании уровня младенческой смертности. При этом весьма значительную долю среди них составляют факторы медицинского

характера, зависящие от служб здравоохранения. Среди управляемых факторов медицинского характера наибольший удельный вес приходится на осложнение родов (от 7,1% на селе до 12,4% в областном центре) и степень доношенности ребенка при рождении (более 5%).

Управляемые факторы немедицинского характера также играют значительную роль в формировании уровня младенческой смертности. Их удельный вес составляет от 22,2% в городах до 32,4% в сельской местности. Таким образом, на селе немедицинские управляемые факторы играют более существенную роль в формировании младенческой смертности, чем в городах. Особо обращает на себя внимание то, что младенческая смертность на 14,7% в областном центре и на 29,0% на селе зависит от образа жизни родителей и преимущественно матери. В сельской местности образ жизни родителей определяет уровень младенческой смертности в большей степени, чем все медицинские управляемые факторы или все неуправляемые факторы медицинского и немедицинского характера вместе взятые. Следовательно, изменение образа жизни родителей в положительную сторону – устранение вредных привычек и воспитание установок на здоровый образ жизни – является в настоящее время основным и наиболее рациональным направлением борьбы за снижение младенческой смертности как в городах, так и, особенно, в сельской местности. Конечно, заниматься этими вопросами должны не только медицинские работники, но, при их активном участии, все общество, на всех ступенях его организации.

Другим главным направлением в борьбе за снижение младенческой смертности является решение вопросов профилактики недоношенности и осложнений родов, а также всего комплекса вопросов, связанных с нормальным физическим развитием детей 1-го года жизни. В этом аспекте решения проблемы организующую и направляющую роль, несомненно, должны играть медицинские работники.

Обращает на себя внимание тот факт, что ни в городах, ни в сельской местности на уровень младенческой смертности не оказывают существенного влияния такие социальные факторы, как социальный статус и образование родителей, доход семьи и жилищные условия.

В целом, многофакторный дисперсионный анализ позволил количественно определить долю влияния различных факторов на уровень младенческой смертности. Независимо от типа поселений, на управляемые факторы приходится наибольший удельный вес (более 55%). При этом значительную долю среди них, особенно в городах, составляют факторы медицинского характера, то есть зависящие от работы служб здравоохранения. В сельских поселениях, наоборот, среди управляемых факторов, влияющих на уровень младенческой смертности, преобладают немедицинские, связанные с образом жизни родителей и условиями проживания.

Учитывая вышесказанное, дальнейшее снижение младенческой смертности в Тверской области будет

связано с успешной реализацией таких медико-социальных задач как:

- улучшение медико-генетической помощи населению и дальнейшее развитие пренатальной диагностики;
- проведение профилактической работы с семьей по пропаганде здорового образа жизни, рождению и воспитанию здорового ребенка;
- усиление контроля за выполнением законодательства по охране труда женщин;
- повышение уровня социально-правовой помощи семье, матери и ребенку;
- внедрение современных форм информационно-обеспечения, учета и контроля за эффективностью мероприятий по охране материнства и детства и др.

В свою очередь, имеющая место положительная динамика показателей младенческой смертности в Тверской области за последние 11 лет во многом связана с реализацией «Комплексной программы по охране здоровья женщин и детей, снижению младенческой смертности в Тверской области», рассчитанной на период с 1989 г. по 2010 г.

Среди основных положений программы, отраженных в 16 главах, значимое место занимают следующие:

- улучшение профилактической работы среди молодежи по сохранению здоровья будущих супругов;
- реализация комплекса мероприятий по укреплению здоровья девочки, девушки, женщины и подготовки ее к материнству;
- совершенствование форм и методов диспансеризации беременных женщин и женщин фертильного возраста;
- повышение уровня лечебной помощи женщинам и новорожденным в родах (оптимальное родовспоможение);
- совершенствование профилактической и лечебно-оздоровительной работы с детьми (здоровый ребенок);
- укрепление материально-технической базы службы родовспоможения и охраны детства;
- совершенствование уровня социально-правовой помощи семье, матери, ребенку и др.

Основная часть содержания программы определяет значимость формирования здоровья на следующих этапах: формирования здоровья будущих родителей (I); зачатия (II); периода беременности (III); родов (IV); постнатального периода формирования здоровья детей (V). Учитывая тесную связь I и V этапов, целесообразно говорить о замкнутом, непрерывно развивающемся цикле от поколения к поколению.

**З а к л ю ч е н и е .** Таким образом, основные особенности вышеназванной программы заключаются в следующем: долгосрочность, комплексность, перманентность и научность.

Долгосрочность программы предопределяет возможность усиливающегося влияния на характер и показатели службы детства и родовспоможения.

Комплексность программы заключена в фазовом характере ее структуры и всестороннем охвате процессов формирования оптимального уровня здоровья

детей (от сохранения здоровья будущих родителей до формирования уровня здоровья детей на постнатальном этапе по цепочке: девочка – девушка – женщина – беременная – роды – ребенок).

Перманентность – непрерывное развитие, трансформация программы с учетом меняющихся условий, инфраструктуры, материальной базы, квалификации кадров и финансирования, что позволит оперативно определить приоритеты и усилить воздействие в необходимом направлении.

#### Сведения об авторах:

Сайед Камруззаман – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Тверской государственной медицинской академии. Тел. раб.: 8 (4822) 34-66-41, 32-07-60. E-mail: washim@mail.ru

Иванов Александр Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения Тверской государственной медицинской академии. Тел. раб.: 8 (4822) 34-57-14, 32-07-60.

#### Information about the authors:

Sayed Kamruzzaman – PhD in Medicine, assistant-professor of the Department of Public Health and Public Health Services of Tver State Medical Academy, work tel.: 8 (4822) 34-66-41, 32-07-60. E-mail: washim@mail.ru

Ivanov Alexander Gennadievich – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Public Health and Public Health Services of Tver State Medical Academy, work tel.: 8 (4822) 34-57-14, 32-07-60.

УДК 616.21:613.6(470.23)

© Н.Н. Петрова, 2010

© N.N. Petrova, 2010

## ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОРАЖЕННОСТИ ЛОР-ЗАБОЛЕВАНИЯМИ РАБОТНИКОВ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

Н.Н. Петрова

Санкт-Петербургская государственная академия им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Петрова Н.Н. Характеристика патологической пораженности ЛОР заболеваниями работников промышленного предприятия // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 14–17.

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации» (ГОУВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова Росздрав), 195067, Санкт-Петербург, К-67, Пискаревский пр., 47. Тел.: 8 (812) 543-96-09, факс 8 (812) 140-15-24, e-mail: mechnik@gmail.com

Резюме: В статье приводятся данные о распространенности патологии ЛОР-органов работников предприятий водоснабжения и водоснабжения. Полученные результаты свидетельствуют о том, что на долю болезней уха приходится одна треть всех ЛОР-заболеваний, при воздействии производственного шума распространенность заболеваний уха со снижением слуха значительно выше.

Ключевые слова: распространенность ЛОР-заболеваний; профессиональная заболеваемость; профессиональная тугоухость.

Petrova N.N. Characteristics of pathological ear, nose and throat diseases of the industrial enterprise workers // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 14–17.

Saint-Petersburg state medical academy named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia, 195067, Saint-Petersburg, Piskarevskiy pr. 47, Tel.: 8 (812) 545-13-39, fax: 8 (812) 545-13-39. E-mail: mechnik@gmail.com

Summary: In the article are published results of occupational morbidity contrastive analysis from the angle of the workers of water-supply. The received results testify, that one third from all HNT illnesses are fit on ear diseases. Prevalence of ear diseases with hearing loss is higher with influence of production loss.

Keywords: prevalence of HNT diseases; occupational morbidity; occupational hearing loss.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), в Российской Федерации (РФ) лица с нарушениями слуха составляют более 13 млн человек. Особое социальное значение проблемы профессиональной тугоухости связано с тем, что заболевание развивается, в основном, среди лиц трудоспособного возраста и ведет к ранней инвалидизации [2, 3]. Первостепенное значение в профилактике нарушений слуха имеют углубленные статистические

исследования, по результатам которых возможна разработка стандартов эффективной диагностики, лечения и профилактики этого вида патологии. В частности, к числу инновационных технологий профилактики нарушений слуха относится метод аудиологического скрининга, направленный на раннее обнаружение и выявление патологии слухового анализатора в определенных возрастных, социальных и этнических

группах, где регистрируется высокая распространенность нарушений слуха [6, 10].

Показатель патологической пораженности – один из самых информативных статистических показателей общественного здоровья, вычисляемый на основе заболеваний, выявленных на медицинских профилактических осмотрах [4]. Имеющаяся литература о патологической пораженности населения РФ ЛОР-болезнями представлена весьма незначительным количеством работ с неоднозначными результатами. В настоящее время принято считать, что уровень патологической пораженности ЛОР-болезнями на Севере и Северо-Западе РФ может достигать 454,2 случая на 1000 обследованных [1, 8].

**Ц е л ь и с с л е д о в а н и я .** Изучение закономерностей формирования показателей патологической пораженности ЛОР-заболеваниями работников современного крупного предприятия водоснабжения и водоотведения Северо-Западного региона.

**М а т е р и а л и м е т о д ы и с с л е д о в а н и я .** По программе детального обследования, за период 2008–2009 гг. в медицинском центре предприятия в рамках предварительных, периодических и углубленных медицинских осмотров было обследовано 6768 работников. Состояние ЛОР-органов оценивалось с помощью эндоскопических (риноскопия, фарингоскопия, ларингоскопия, отоскопия) и функциональных (акуметрических, аудиологических, вестибулометрических) методов исследования. По показаниям проводилось рентгенологическое исследование (рентгенограмма придаточных пазух носа, компьютерная томография – КТ). Вся совокупность острых и хронических ЛОР-заболеваний регистрировалась в соответствии с международной классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра (МКБ-10 – International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems).

**Р е з у л ь т а т ы и с с л е д о в а н и я и и х о б с у ж д е н и е .** Общая распространенность ЛОР-заболеваний составила 335,8 случая на 1000 обследованных или  $8,2 \pm 0,1\%$  всей патологической пораженности обследованного контингента. При анализе распределения этого показателя с учетом возраста обследованных какой-либо определенной статистически значимой тенденции роста или снижения частоты ЛОР-заболеваний не обнаружено. В связи с закономерным ростом общего уровня патологической пораженности работников предприятия по мере увеличения их возраста, доля ЛОР-заболеваний в структуре общей патологической пораженности снижалась с  $14,6 \pm 0,06\%$  в возрастной группе не более 30 лет до  $6,5\text{--}8,65\%$  в возрасте 50 лет и старше.

В структуре ЛОР-заболеваемости большая часть болезней относилась к X классу МКБ-10 «Болезни органов дыхания», доля которых составила  $65,3 \pm 1,1\%$  от всей ЛОР-патологии. На втором месте находились болезни уха и сосцевидного отростка (VIII класс МКБ-10):  $33,1 \pm 1,0\%$  всей зарегистрированной ЛОР-патологии. Остальные заболевания ЛОР-органов (но-

вообразования, дерматиты, экзема и пр.) встречались в единичных случаях и были объединены в группу «Прочие», доля которой составила  $1,4 \pm 0,2\%$  всей ЛОР-патологии.

По мере увеличения возраста обследованных указанное распределение классов болезней кардинально менялось ( $\chi^2 = 411,3$ ;  $P \ll 0,001$ ;  $C_{\text{норм}} = 0,52$ ). Так, если в возрастной группе не старше 30 лет среди всех зарегистрированных случаев ЛОР-патологии доля болезней органов дыхания (X класс МКБ-10) составляла  $88,4 \pm 1,5\%$ , то в группе 60 лет и старше доля болезней этого класса уменьшалась более чем в 3 раза (до  $28,6 \pm 2,7\%$ ). Соответственно, доля болезней уха и сосцевидного отростка (VIII класс МКБ-10) возросла с  $9,4 \pm 1,3\%$  до  $71,1 \pm 2,8\%$ .

Надлежащим образом менялись и показатели частоты отдельных классов ЛОР-заболеваний: распространенность заболеваний X класса МКБ-10 уменьшилась в 3,3 раза, а распространенность заболеваний VIII класса МКБ-10, наоборот, увеличилась более чем в 7 раз.

Как свидетельствуют результаты углубленного анализа, одной из причин снижения трудоспособности работников предприятия являлась частичная утрата слуха. Всего на 1000 работников предприятия было зарегистрировано 63,9 случая заболеваний с потерей слуха. При этом отмечалось существенное увеличение ЛОР-заболеваний, протекающих с потерей слуха, среди работников старших возрастных групп, по сравнению с молодыми. Так, в группе 60 лет и старше, частота выявленных случаев снижения слуха была почти в 40 раз выше, чем в возрастной группе до 30 лет: 215,9 и 14,8 случая на 1000 обследованных работников.

Соответственно этой тенденции, по мере увеличения возраста работников, в структуре зарегистрированной ЛОР-патологии увеличивалась доля заболеваний со снижением слуха и снижалась доля ЛОР-заболеваний, протекавших без снижения слуха. В частности, если в возрастной группе не старше 30 лет доля ЛОР-заболеваний, связанных с потерей слуха, составляла 0,6% от всех выявленных ЛОР-заболеваний, то в группе 50–59 лет этот показатель составлял 9,7%, а в группе 60 лет и старше он достигал 21,6% (рис. 1).

Известно, что производственный шум является наиболее значимым производственным фактором, способным привести к снижению слуха [5, 9]. Как свидетельствуют результаты изучения санитарно-гигиенических особенностей условий и характера труда, воздействию производственного шума подвергались 76,6–78,4% работников производственных филиалов предприятия водоснабжения и водоотведения. Основными профессиональными группами, работники которых подвергались воздействию шума, были: слесари-ремонтники, слесари аварийно-восстановительных работ, машинисты компрессорных и насосных установок. У лиц этих профессиональных групп более  $30 \pm 2,2\%$  всей ЛОР-патологии было связано со сни-

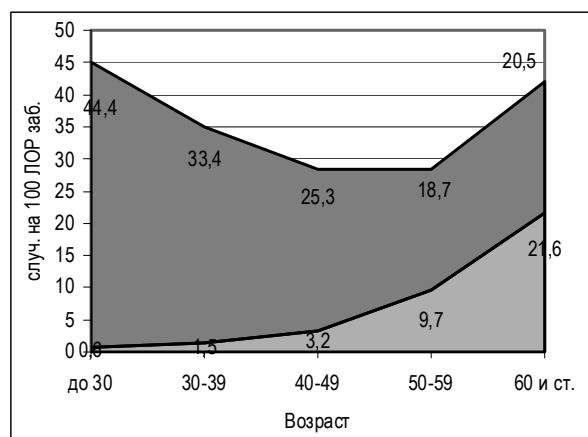


Рис. 1. Изменение соотношения случаев ЛОР-заболеваний, сопровождавшихся снижением слуха, и протекавших без потери слуха

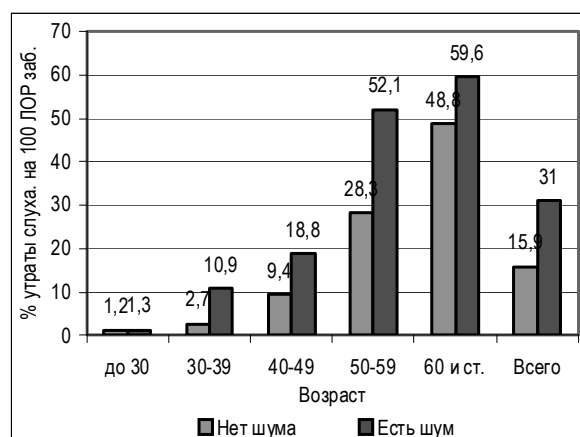


Рис. 2. Изменение доли ЛОР-заболеваний с потерей слуха среди всех выявленных ЛОР-болезней (в% по каждой возрастной группе)

жением слуха. Среди работников других профессиональных групп этот показатель был в 2 раза ниже и составлял  $15,9 \pm 0,9\%$ . Следует отметить, что среди молодых рабочих в возрасте до 30 лет, вне зависимости от того, подвергались они воздействию производственного шума или нет, доля ЛОР-патологии с нарушениями слуха была практически одинаковой и составляла 1,3–1,2%. В более старших возрастных группах этот показатель существенно увеличивался. При этом темп его роста среди работников, подвергавшихся воздействию шума, был заметно выше (рис. 2).

В структуре ЛОР-заболеваний со снижением слуха на 1-м месте стояли различные варианты нейросенсорной потери слуха (более  $\frac{3}{4}$  всех заболеваний). На 2–3-м месте располагались различные варианты смешанной тугоухости и пресбиакузис –  $16,5 \pm 0,8\%$  (табл. 1).

Таблица 1

Структура ЛОР-патологии, сопровождавшейся снижением слуха у работников предприятия

Диагноз в соответствии с МКБ-10	Процент к итогу
Нейросенсорная потеря слуха двусторонняя	$67,8 \pm 0,10$
Нейросенсорная потеря слуха односторонняя с нормальным слухом на противоположном ухе	$11,1 \pm 0,07$
Смешанная кондуктивная и нейросенсорная тугоухость двусторонняя	$8,1 \pm 0,06$
Пресбиакузис	$6,4 \pm 0,05$
Шум в ушах субъективный	$3,2 \pm 0,04$
Смешанная кондуктивная и нейросенсорная тугоухость односторонняя с нормальным слухом на противоположном ухе	$2,0 \pm 0,03$
Кондуктивная и нейросенсорная потеря слуха	$0,7 \pm 0,02$
Смешанная кондуктивная и нейросенсорная тугоухость неутонченная	$0,5 \pm 0,01$
Шумовые эффекты внутреннего уха	$0,2 \pm 0,01$
Итого	100,0

**З а к л ю ч е н и е .** Ведущее место в структуре ЛОР-патологии при группировке выявленных ЛОР-заболеваний с учетом трехзначной рубрики МКБ-10 занимают болезни верхних дыхательных путей (J00-J06 и J30-J39). На их долю приходится  $65,3 \pm 1,04\%$  всех ЛОР-заболеваний. На долю болезней уха (H60-H62, H65-H75, H90-H95) приходится в среднем  $33,1 \pm 1,0\%$  всех ЛОР-заболеваний.

В профессиональных группах, работники которых подвергаются воздействию производственного шума, показатель ЛОР-заболеваемости со снижением слуха в 2 раза выше, чем у лиц других профессиональных групп. Одновременно с этим, среди молодых работников (до 30 лет) вне зависимости от того, подвергались они в процессе трудовой деятельности воздействию шума или нет, доля ЛОР-патологии с нарушениями слуха практически одинакова. В старших возрастных группах темпы роста заболеваемости болезнями уха среди лиц, подвергающихся воздействию шумового фактора производства, значительно выше. Первое место в структуре заболеваний ЛОР-органов, протекающих со снижением слуха, занимают различные варианты нейросенсорной тугоухости, которые составляют более  $\frac{3}{4}$  всех заболеваний уха.

#### Список литературы

1. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2001 г. // Здравоохранение Российской Федерации – 2003. – № 4. – С. 3–17.
2. Илькаева Е.Н. Современное состояние проблемы профессионального нарушения слуха в Российской Федерации / Е.Н. Илькаева // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – № 6. – С. 180–182.
3. Илькаева Е.Н. Медико-социальные аспекты потери слуха в трудоспособном возрасте / Е.Н. Илькаева // Медицина труда и промышленная экология. – 2009. – № 12. – С. 38–47.
4. Коктышев И.В. Современные закономерности патологической пораженности тяжелыми хроническими болезнями подростков-мужчин в условиях Донбасса / И.В. Коктышев // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 1999. – Т. 8. – № 1. – С. 120–124.

5. Кундиев Ю.И. Современные проблемы медицины труда в Украине: наука и практика (обзор литературы и собственных исследований) / Ю.И. Кундиев, В.И. Чернюк // Журн. АМН Украины. – 2002. – Т. 8. – № 2. – С. 335–345.

6. Логинов С.Н. Распространенность заболеваний слухового анализатора и роль аудиологического скрининга у детей северных районов Читинской области: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 21 с.

7. Панкова В.Б. Актуальные проблемы профпатологии ЛОР органов / В.Б. Панкова // Вестник оториноларингологии. – 2009. – № 6. – С. 5–9.

8. Ревич Б.А. Экологическая эпидемиология: Учебник для высших учебных заведений // Б.А. Ревич, С.Л. Авалиани, Г.И. Тихонова. – М.: Издательский центр «Академия», 2004. – 384 с.

9. Шидловская Т.А., Шевцова Т.В. Показатели субъективной аудиометрии у рабочих с малым стажем работы в шуме / Т.А. Шидловская, Т.В. Шевцова // Российская оториноларингология. – 2009. – № 4 (41). – С. 158–152.

10. Margolis R.H. Screening tympanometry: criteria for medical referral / R.H. Margolis, J.W. Heller // Audiology. – 1987. – Vol. 26. – P. 197–208.

#### Сведения об авторе:

Петрова Наталья Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры оториноларингологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова, тел.: 8 (812) 543-94-13, e-mail: mechnik@gmail.com

#### Information about the author:

Petrova Natalia Nikolaevna – candidate of medical sciences, assistant-professor of the Department of Otolaryngology Herald Mechnikov Saint-Petersburg State Medical Academy, tel. 8(812) 543-94-13, e-mail: mechnik@gmail.com

УДК 613.6:614.1

© И.Г. Элиович, С.А. Горбанев, А.С. Нехорошев, 2010

© I.G. Eliovich, S.A. Gorbanev, A.S. Nekhoroshev, 2010

## О ПОВЫШЕНИИ КАЧЕСТВА РЕГИОНАЛЬНЫХ ИНФОРМАЦИОННЫХ БАЗ ДАННЫХ СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА

И.Г. Элиович<sup>1</sup>, С.А. Горбанев<sup>1</sup>, А.С. Нехорошев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Управление Роспотребнадзора по Ленинградской области, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургская государственная академия им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Элиович И.Г.<sup>1</sup>, Горбанев С.А.<sup>1</sup>, Нехорошев А.С.<sup>2</sup> О повышении качества региональных информационных баз данных социально-гигиенического мониторинга // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 17–20.

<sup>1</sup>Управление Роспотребнадзора по Ленинградской области, Россия, 192029, Санкт-Петербург, ул. Ольминского, д. 27. Тел.: 8 (812) 365-35-80, факс: 8 (812) 365-18-00. Эл. адрес: 47 rospotrebnadzor.ru

<sup>2</sup>Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. Тел. (812) 543-96-09, факс: (812) 740-15-24, E-mail: mechnik@gmail.com

**Резюме:** Для повышения качества региональных информационных баз данных социально-гигиенического мониторинга (СГМ) необходим поиск дополнительных источников информации, свидетельствующих о влиянии факторов окружающей среды на здоровье населения, включая объективную оценку условий труда работающих. Создание механизмов использования в СГМ достоверных результатов системного производственного контроля. Важным является решение вопроса совместимости и адекватности информационного обеспечения. Одним из методов, не нашедших до настоящего времени должного внедрения в систему СГМ, является производственный контроль, проводимый промышленными предприятиями и силами аккредитованных лабораторий.

**Ключевые слова:** социально-гигиенический мониторинг, производственный контроль, информационные базы данных.

Eliovich I.G.<sup>1</sup>, Gorbanev S.A.<sup>1</sup>, Nekhoroshev A.S.<sup>2</sup> On regional information databases of social-hygienic monitoring improvement // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 17–20.

<sup>1</sup>Leningrad's oblast administration of rospotrebnadzor, Russia, 192029, Saint-Petersburg, Olminskogo st. 27, phone number: 8(812)365-35-80, fax: 8(812)365-18-00. E-mail: 47.rospotrebnadzor.ru

<sup>2</sup>Saint-Petersburg state medical academy named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia, 195067, Saint-Petersburg, Piskariovskiy pr. 47, Tel.: 8(812)545-13-39, fax: 8(812)545-13-39. E-mail: mechnik@gmail.com

**S u m m a r y :** For improving regional information databases of social and hygienic monitoring it is necessary to search extra information providers which indicates about influence of environmental aspect on population health, including objective appraisal of labour conditions to working man. Creation mechanisms of using valid results of systems production control in social and hygienic monitoring. It is important problem solving about compatibility and adequacy of data ware. One of the methods which did not find proper introduction in system of social and hygienic monitoring up to date, is production control carrying out by plant facilities and forces of accredited laboratories.

**K e y w o r d s :** social and hygienic monitoring; production control; information databases.

В последние десятилетия в Российской Федерации обращается серьезное внимание на состояние здоровья населения в связи с возможным вредным воздействием факторов окружающей и социальной среды, определением последствий его влияния для здоровья граждан. Необходимость укрепления здоровья населения признана одним из главных факторов экономического роста и обеспечения национальной безопасности страны. Это становится возможным только при условии создания системы управления здоровьем населения и факторами, формирующими его. Все это предопределило создание на государственном уровне системы социально-гигиенического мониторинга (СГМ). Государственная система СГМ отнесена к одному из механизмов обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

Совершенствование системы СГМ остается стратегическим направлением деятельности Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзора), призванным стимулировать внедрение новых технологий СГМ с применением методов медицинской климатологии, донозологической диагностики, биомониторинга, региональных стандартов оценки физического развития, новых критериев безопасности продовольственного сырья с использованием методов токсикогеномики, мониторинга фактического питания, расширение использования в практике СГМ системы оценки и управления риском в рациональном сочетании с анализом связи состояния здоровья работающих и населения с условиями труда и техногенным загрязнением среды обитания. При этом, по мнению ведущих специалистов в области российской профилактической медицины, остается значительное количество нерешенных вопросов в области управления санитарно-эпидемиологическим благополучием населения, в том числе те из них, которые связаны с достоверностью оценки факторов окружающей среды, влияющих на различные группы населения, установлением причинно-следственных связей в системе «окружающая среда – здоровье» и доказательностью результатов этого влияния, а также оценки адекватности моделей, используемых для принятия управленческих решений.

Основные элементы системы (информационного, диагностического и управленческого уровней) еще не получили четких методических очертаний. Система СГМ находится в стадии становления. Обобщение имеющихся в литературе сведений, касающихся информационно-аналитического обеспечения СГМ, позволило определить основные направления научных исследований. Ими являются: 1) разработка перечня показателей адекватно характеризующих состояние и динамику общественного здоровья и факторов среды обитания населения; 2) разработка методов гигиенической диагностики, направленной на изучение причинно-следственных зависимостей в системе «среда обитания? – здоровье населения» и методоло-

гии оценки риска для здоровья; 3) создание информационной технологии, обеспечивающей возможность для накопления разнообразных данных о среде обитания и популяционном здоровье, в том числе позволяющей объединять информационные материалы, собираемые в составе ведомственных регистрационных и мониторинговых систем.

Все перечисленные направления научного поиска требуют развития, особенно в части разработки региональных аспектов проблемы.

**Ц е л ь и с л е д о в а н и я .** Повышение качества местных и регионального информационных баз данных социально-гигиенического мониторинга и оптимизация программ производственного контроля.

Значительную сложность представляет поиск адекватных для СГМ показателей, свидетельствующих о влиянии факторов окружающей среды на здоровье населения. Методические средства решения этой задачи все еще остаются недостаточно разработанными, особенно в части, касающейся оценки положительных влияний и комплексного воздействия. Используемые в системе СГМ показатели должны сочетать в себе два основных качества: простоту получения и информативность. При этом важно, чтобы сами показатели и способы их получения отражали специфику СГМ, а не трафаретно дублировали данные других мониторинговых и учетно-регистрационных систем.

Одной из основных причин принятия недостаточно эффективных управленческих решений является слабость информационного обеспечения, что в свою очередь приводит к ошибкам управления в 85–90% случаев и к заметному ущербу для организаций. При этом следует выделить две основные причины – неадекватность имеющейся в распоряжении лица, принимающего решение, информации о реальном состоянии объекта управления, а также несоответствие формы предоставляемой информации потенциальным возможностям человека по ее восприятию и оценке.

В этой связи важным является решение вопроса совместимости и адекватности информационного обеспечения, т. е. формы сведений (форматы баз данных) должны быть унифицированы как по набору показателей, так и по информационной среде, и доступны для аналитической и статистической обработки.

Информационные технологии, используемые в СГМ, должны обеспечивать выполнение целевой установки системы, т. е. способствовать организации непрерывного наблюдения за состоянием санитарно-эпидемиологического благополучия населения, его оценке и прогнозированию изменений, установлению, предупреждению, устранению или уменьшению воздействия факторов вредного влияния среды обитания на здоровье человека. Перечисленное подразумевает последовательное решение целого ряда задач связанных с обеспечением доступа к различным информационным источникам, классификации

ей материала, формированием обширной информационной базы, анализом данных, моделированием происходящих процессов и разработкой управленческих решений.

В условиях ограниченного бюджетного финансирования органов и учреждений Роспотребнадзора требуется значительное увеличение объема использования в практической деятельности службы эффективных методов оценки факторов окружающей среды, обеспечивающих, в том числе достоверную оценку состояния условий труда работающих. Одним из таких методов, не нашедших до настоящего времени должного внедрения в систему СГМ, является производственный контроль, проводимый промышленными предприятиями.

Внедрение санитарных правил СП 1.1.1058-01 «Организация и проведение производственного контроля за соблюдением санитарных правил и выполнением санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий» обеспечило возможность использования в системе СГМ крупнейшего дополнительного источника информации о результатах лабораторных исследований и испытаний, полученных юридическими лицами и индивидуальными предпринимателями в ходе производственного контроля. Издание приказа Роспотребнадзора от 30.12.2005 № 810 «О перечне показателей и данных для формирования Федерального информационного фонда СГМ», определившего необходимость формирования раздела «Условия труда и профессиональная заболеваемость» (включающего сведения о числе работающих на объектах надзора по группам санитарно-эпидемиологического благополучия и видам экономической деятельности; сведения о числе лиц, работающих в контакте с вредными и опасными факторами производственной среды и трудового процесса по видам факторов, по видам экономической деятельности) предельно актуализировало решение задачи практического использования результатов производственного контроля в системе СГМ.

Создание механизмов использования в СГМ достоверных результатов системного производственного контроля, осуществляемого субъектами надзора с привлечением аккредитованных в установленном порядке специализированных организаций (с учетом области аккредитации), в условиях обеспечения единства технического и программного обеспечения, позволит значительно расширить базу данных местных (муниципальных) информационных фондов, увеличить объем и повысить качество регионального и федерального информационных фондов, повысить уровень достоверности установления причинно-следственных связей между состоянием здоровья населения и факторами среды обитания, повысить степень качества и обоснованности управленческих решений по результатам СГМ.

Одновременно, в условиях перехода органов и учреждений Роспотребнадзора на бюджетирование, ориентированное на конечный результат, механиз-

мом реализации которого стали ведомственные целевые программы (ВЦП), особое значение приобретают вопросы обеспечения высокой степени достоверности базовых показателей, целевых индикаторов ВЦП и результатов их практического достижения, и в первую очередь – достоверность оценки и классификации объектов надзора по группам санитарно-эпидемиологического благополучия. В решении данной задачи определяющая роль принадлежит также совершенствованию и развитию существующей системы производственного контроля, требующей на современном этапе четкой регламентации обязательных для хозяйствующих субъектов объемов и периодичности проведения лабораторно-инструментальных исследований.

Для практической реализации вышеуказанных задач были выбраны два крупных промышленных предприятия Ленинградской области, занятых в сфере нефтепереработки и производства табачной продукции.

В настоящее время проводится сбор и накопление информации по следующим направлениям:

1. Анализ качества программ и результатов производственного контроля за 2005–09 гг.

2. Анализ результатов аттестации рабочих мест на предприятиях за последние 5 лет.

3. Анализ показателей заболеваемости работающих за 2005–09 гг. (по материалам медико-санитарных частей предприятий и периодических медицинских осмотров).

4. Подготовка предложений по оптимизации программ производственного контроля на 2010–11 гг. на основе:

- снижения периодичности исследований по ряду факторов производственной среды с учетом положительной и стабильной динамики результатов исследований за последние 5 лет и низких показателей заболеваемости работающих;

- увеличения периодичности исследований по отдельным факторам производственной среды с учетом высоких (повышенных) показателей заболеваемости работающих на конкретных производственных участках;

- достижения положительного экономического эффекта за счет общего снижения финансовых затрат на реализацию откорректированной (оптимизированной) программы производственного контроля и сокращения потерь от производственно обусловленной заболеваемости работающих (заболеваемости с временной утратой трудоспособности и профессиональной).

5. Расчет экономической эффективности:

- для предприятия – на основе оптимизации программы производственного контроля;

- для государства – на основе использования результатов производственного контроля промышленных предприятий (осуществляемого за счет их финансовых средств) для формирования региональных и федерального информационных фондов СГМ.

6. Оценка качества и достоверности местных (муниципальных) и регионального информационных



фондов в части условий труда и состояния здоровья работающих.

7. Оценка достоверности классификации промышленных предприятий по группам санитарно-эпидемиологического благополучия.

8. Оценка качества и обоснованности управленческих решений по вопросам улучшения условий труда и профилактики заболеваемости.

9. Подготовка предложений по использованию филиалами ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ленинградской области» результатов производственного контроля предприятий в системе СГМ с учетом требований приказа Роспотребнадзора от 30.12.2005 № 810 «О Перечне показателей и данных для формирования федерального информационного фонда

СГМ» (раздел 8 «Условия труда и профессиональная заболеваемость»).

10. Разработка организационной модели, методологии, единства технического и программного обеспечения в практическом использовании результатов производственного контроля промышленных предприятий в региональной системе СГМ.

**З а к л ю ч е н и е .** Создание механизмов использования в СГМ достоверных результатов системного производственного контроля позволит значительно расширить базу данных местных и регионального информационных фондов, повысить качество классификации объектов надзора по группам санитарно-эпидемиологического благополучия и степень обоснованности управленческих решений по результатам СГМ.

#### Сведения об авторах:

Элиович Иосиф Григорьевич – заместитель руководителя Главного Государственного санитарного врача по Ленинградской области. Тел. раб.: 8 (812) 365-18-00, e-mail: rospotrebnadzor.ru

Горбанев Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, руководитель управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ленинградской области. Тел. раб.: 8 (812) 365-18-00, e-mail: rospotrebnadzor.ru

Нехорошев Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры профилактической медицины и охраны здоровья ФПК Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. Тел. раб.: 8 (812) 545-13-39, факс: 8 (812) 545-13-39, e-mail: nekhoroshev@list.ru

#### Information about the authors:

Eliovich Joseph Georgievich – deputy head, Rospotrebnadzor, territorial administration – deputy Chief State Sanitary Officer of Leningrad Oblast. Tel. 8(812)365-18-00, e-mail: rospotrebnadzor.ru

Gorbanev Sergey Anatolyevich – doctor of medicine, head, Rospotrebnadzor, territorial administration – Chief State Sanitary Officer of Leningrad Oblast. Tel. 8(812)365-18-00, e-mail: rospotrebnadzor.ru

Nekhoroshev Alexander Sergeyevich – doctor of medicine, professor, department of preventive medicine Saint-Petersburg state medical academy named after I.I. Mechnikov. Tel. 8(812)545-13-39, fax: 8(812)545-13-39, e-mail: nekhoroshev@list.ru

УДК 614.39:617.5-089:616-036.82

© А.Ю. Щербук, Л.Л. Башков, В.В. Донсков, 2010  
© A.Yu. Shcherbuk, L.L. Bashkov, V.V. Donskov, 2010

## ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ В МЕГАПОЛИСЕ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫЕ ОПЕРАЦИИ (на примере Санкт-Петербурга)

**А.Ю. Щербук<sup>1</sup>, Л.Л. Башков<sup>2</sup>, В.В. Донсков<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Комитет по здравоохранению, Санкт-Петербург, Россия

Щербук А.Ю.<sup>1</sup>, Башков Л.Л.<sup>2</sup>, Донсков В.В.<sup>2</sup> Опыт организации восстановительного лечения в мегаполисе у пациентов, перенесших высокотехнологичные операции (на примере Санкт-Петербурга) // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 20–24.

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Россия, 191186, Санкт-Петербург, пер. Тюленина, 4-47. Тел.: 8 (812) 756-99-35. Эл. адрес: endos@rambler.ru

<sup>2</sup>Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, Россия, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д. 1/1. Тел.: 8 (812) 595-89-55. Эл. адрес: BLL@kzdrav.gov.spb.ru

**Р е з ю м е .** Проанализированы данные о результатах восстановительного лечения больных, перенесших высокотехнологичные хирургические операции в Санкт-Петербурге. Показана роль новых организационных технологий, современного медицинского оборудования и эффективных корректирующих методик в повышении качества восстановительного лечения. Представлены основные направления практической деятельности, позволяющие улучшить качество восстановительного лечения перенесших высокотехнологичные хирургические операции больных, уменьшить сроки их временной нетрудоспособности и частоту инвалидизации.

**К л ю ч е в ы е с л о в а :** здравоохранение, операция, инвалидизация, восстановительное лечение.

Shcherbuk A.Yu.<sup>1</sup>, Bashkov L.L.<sup>2</sup>, Donskov V.V.<sup>2</sup> Experience of regenerative treatment organization in a megacity in patients surviving hi-tech operations // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 20–24.

<sup>1</sup>Saint-Petersburg State University. Russia, 191186, St.-Petersburg, Tulenina str., 4-47. Tel.: 8(812)756-99-35. E-mail: endos@rambler.ru

<sup>2</sup>Committee on Public Health Services of St.-Petersburg. Russia, St.-Petersburg, Kostushko str., 1/1. Tel.: 8(812)595-89-55. E-mail: BLL@kzdrav.gov.spb.ru

**S u m m a r y.** Data on the results of the restorative treatment of patients surviving surgical operations in St.-Petersburg are analyzed. The role of new organizational technologies, modern medical equipment and effective corrective procedures in improving the quality of restorative treatment is shown. The main areas of the practical activities are presented, allowing improving the quality of restorative treatment of patients who have tolerated hi-tech surgical operations, shortening the period of their disability and frequency of their incapacity.

**К е y в о р д s:** public health services; operation; incapacity; restorative treatment.

**Р**аспространенность заболеваний, увеличивающих риск инвалидизации населения, и большие экономические затраты на содержание людей с ограниченной трудоспособностью, требуют разработки новых эффективных научно-обоснованных реабилитационных технологий, снижающих частоту первичного выхода на инвалидность и уменьшающих ее тяжесть [4, 8]. В связи с этим одним из важных и социально-значимых направлений здравоохранения является развитие системы восстановительного лечения [3, 12].

Нами изучены возможности восстановительного лечения больных, перенесших высокотехнологичные хирургические операции в мегаполисе. В Санкт-Петербурге современная система восстановительного лечения стала формироваться в 1974 году, когда впервые в стране в г. Сестрорецке был открыт стационарный реабилитационный центр на 520 коек. В 1975 году был организован амбулаторный центр реабилитации на базе поликлиники № 51 Московского района [9].

На основании Приказа Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 09.03.2007 № 156 «О порядке организации медицинской помощи по восстановительной медицине» в Санкт-Петербурге была сформирована единая схема лечебного процесса с системой реабилитации после купирования острых и неотложных состояний. Такая схема содержит три основных этапа восстановительного лечения с четкой преемственностью между ними:

1. Стационарный этап (в отделениях восстановительного лечения стационаров).

2. Амбулаторный этап (в амбулаторно-поликлинических учреждениях).

3. Санаторно-курортный этап (в санаторных учреждениях).

Существенный вклад в развитие и совершенствование системы восстановительного лечения и медицинской реабилитации внес Закон Санкт-Петербурга «О целевой социальной программе развития комплексной реабилитации инвалидов в Санкт-Петербурге на 2001–2004 гг.». Благодаря его реализации за последние 5 лет в городе увеличилось количество реабилитационных коек до 1500 в системе Комитета по здравоохранению и до 1800 – с учетом Федеральных учреждений. К сожалению, этот объем коек недостаточен для Санкт-Петербурга, поскольку восстановительному лечению подлежит от 20 до 30% пациентов по всем профилям заболеваний, что составляет не ме-

нее 2 900 коек только для взрослого населения. Количество развернутых коек обеспечивает стационарное восстановительное лечение пациентов с наиболее значимыми (для инвалидизации) группами заболеваний:

– кардиология (инфаркт миокарда, операции на сердце и магистральных сосудах);

– неврология и нейрохирургия (острое нарушение мозгового кровообращения, травмы нервной системы, операции при травмах, опухолях и сосудистых заболеваниях головного и спинного мозга);

– травматология и ортопедия (политравма, травма костной и мышечной систем, операции на костях и суставах, эндопротезирование).

В 2009 г. для долечивания в отделениях восстановительного лечения санаториев введен новый профиль для пациентов, перенесших нейрохирургические (трепанация черепа, удаление внутричерепных гематом, клипирование и эндоваскулярное выключение артериальных аневризм и артерио-венозных мальформаций), травматологические и ортопедические операции (эндопротезирование, реэндопротезирование и реплантации конечностей) – табл. 1.

Таблица 1

Основные профили коек восстановительного лечения в Санкт-Петербурге

Основные профили коек восстановительного лечения	Число коек восстановительного лечения, абс. (%)	Средняя продолжительность лечения
Кардиологический	121 (8,5)	28+3,0
Неврологический, нейрохирургический	918 (63,4)	30+2,5
Ортопедо-травматологический	305 (21,0)	30+2,5
Пульмонологический	67 (4,6)	25+3,0
Прочие	36 (2,5)	37+2,5
Итого:	1447 (100)	–

Недостаток коек создает очереди на восстановительное лечение. Так, в СПб ГУЗ «Городская больница № 40» период ожидания по некоторым заболеваниям достигает 12 мес. А отсутствие системы восстановительного лечения в поликлиниках вынуждает госпитализировать в стационары пациентов, которые могли бы получать лечение амбулаторно.

В настоящее время в 33 из 99 амбулаторно-поликлинических учреждений Санкт-Петербурга открыты отделения восстановительного лечения. На амбула-

торно-поликлиническом уровне недостаточно разработана система стационара на дому, часто не обеспечивается преемственность в лечении между стационаром и поликлиникой, больным не всегда доступны реабилитационные мероприятия. В то же время ряд амбулаторно-поликлинических учреждений имеет достаточно хорошую материально-техническую базу и квалифицированный медицинский персонал [5, 7]. Для решения возникших вопросов разработана программа по восстановительному лечению, в соответствии с которой планируется развернуть такие отделения во всех поликлиниках города.

Абсолютное большинство больных должно поступать в стационарные отделения восстановительного лечения переводом из больниц экстренной медицинской помощи после завершения острого периода заболевания [11]. В стационарах, где осуществляется внутриспитальный перевод в отделения восстановительного лечения (СПб ГУЗ «Городская Мариинская больница»), поступления прямым переводом превышают 80%. Вместе с тем, в большинство отделений восстановительного лечения стационаров пациенты поступают из амбулаторно-поликлинических учреждений (более 90% от числа всех поступивших). Основную часть этих пациентов составляют граждане с отдаленными последствиями перенесенных заболеваний, операций, травм, многие из которых поступают на лечение многократно. Лечение данной категории больных может и должно осуществляться в условиях амбулаторно-поликлинических учреждений [6].

В 2005–2009 гг. в Санкт-Петербурге оснащены новейшим медицинским оборудованием практически все больницы, имеющие в своем составе койки восстановительного лечения. В этих стационарах стали использовать ресурсосберегающие и высокотехнологичные корригирующие методики, а также разрабатывать научно обоснованные критерии эффективности лечебно-профилактических восстановительных мероприятий. Благодаря применению современных технологий процедуры стали легко выполнимыми, безопасными и максимально эффективными. Управляемые с помощью робототехники системы позволили применять соответствующие методики на самых ранних этапах, увеличить продолжительность и интенсивность занятий [1, 2, 10, 13].

Важным звеном восстановительного лечения является санаторно-курортный этап, регламентируемый приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27.01.2006 № 44 «О долечивании (реабилитации) больных в условиях санатория». В соответствии с этим приказом организация восстановительного лечения больных в специализированных санаториях (отделениях) осуществляется за счет средств социального страхования. С 2010г. восстановительное лечение больных в Санкт-Петербурге будет проводиться за счет бюджета города на основании Закона Санкт-Петербурга от 18.11.2009 № 556–107 «О Территориальной программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Феде-

рации бесплатной медицинской помощи в Санкт-Петербурге на 2010 год».

В настоящее время проводится долечивание пациентов в городских санаториях общей мощностью 560 коек. Активно включились в эту работу и региональные санатории негосударственной формы собственности: ООО «Санаторий «Дюны», ОАО «Санаторий «Сестрорецкий курорт», ЗАО «Санаторий «Репино», ЗАО «Санаторий «Северная Ривьера», ЗАО «Санаторий «Черная речка», ООО «Санаторий «Петродворец».

За последние три года за счет средств федерального бюджета получили восстановительное лечение более 20 тыс. горожан: в 2006 г. – 4 800, в 2007 г. – 6 717, в 2008 г. – 7 892. В 2009 г. пролечено 8 214 человек. К сожалению, организовать санаторное долечивание за счет средств Фонда социального страхования можно только для пациентов из числа работающих граждан. Неработающее население может получать помощь по основным профилям заболеваний (кардиология, неврология, травматология) в отделениях восстановительного лечения городских стационаров.

С целью восполнения недостатка нормативной базы в Комитете по здравоохранению Санкт-Петербурга подготовлен проект распоряжения «О порядке направления и перевода пациентов в отделения восстановительного лечения непосредственно после стационарного лечения острого периода заболевания, операции, травмы». Некоторые положения этого распоряжения планируется включить в соответствующий приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ.

В постановлении Правительства Санкт-Петербурга от 22.12.2004 № 1917 «О концепции модернизации развития здравоохранения с 2004 по 2010 г. г.», существенное место отведено внедрению стационарозамещающих технологий и применению полной диспетчеризации лечебно-диагностического процесса в амбулаторно-поликлинических учреждениях, что позволит проводить полноценное восстановительное лечение на амбулаторном этапе.

Необходимость формирования в Санкт-Петербурге единой трехкомпонентной системы восстановительного лечения привела к созданию стандартов медицинской помощи. В Санкт-Петербурге впервые в Российской Федерации разработаны медико-экономические стандарты по восстановительному лечению (36 – для стационарного и 20 – для амбулаторного этапов), которые утверждены городской тарифной комиссией и используются в лечебных учреждениях. Сегодня разрабатываются и совершенствуются стандарты для санаторно-курортного этапа восстановительного лечения. Благодаря стандартам, финансовое наполнение тарифов стало напрямую зависеть от объема помощи за курс проводимого восстановительного лечения.

С целью стандартизации медицинской помощи внедряются клинические протоколы – нормативные документы, определяющие требования к выполнению

медицинской помощи больному при определенном заболевании. Оказание медицинской помощи по клиническим протоколам влечет за собой разработку и принятие стандартов оснащения и корректировку штатов лечебно-профилактических учреждений, стандартов операционных процедур, необходимых для оказания соответствующих объемов медицинской помощи [14].

Применение стандартизации в восстановительной медицине позволило лечебно-профилактическим учреждениям Санкт-Петербурга осуществить переход от оплаты содержания медицинских учреждений к оплате конкретных объемов медицинской помощи, к внедрению в практику эффективных механизмов финансирования и лекарственного обеспечения населения города, в том числе и социально-уязвимых категорий граждан.

Таким образом, совершенствование нормативно-правовой базы по вопросам организации восстановительного лечения и внедрение новых организационных технологий в учреждениях здравоохранения Санкт-Петербурга позволили улучшить качество медицинской помощи пациентам, перенесшим высокотехнологичные хирургические операции. Использование современных методов лечения пациентов в острый период заболеваний и травм, применение инновационных медицинских технологий восстановительного лечения с соблюдением научно-обоснованной последовательности и этапности позволили уменьшить сроки временной нетрудоспособности, снизить частоту инвалидизации и повысить качество жизни больных.

#### Список литературы

1. Бобровницкий И.П. Методология разработки и внедрения в практику инновационных технологий восстановительной медицины / И.П. Бобровницкий // Актуальные проблемы восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии: Материалы Международного конгресса «Здравница-2008», Москва, 21–24 мая 2008 г. – С 11–14.
2. Бодрова Р.А. Восстановительное лечение нейротрофических нарушений у больных с травмами спинного мозга / Р.А. Бодрова, Г.И. Ахметова // Материалы Всероссийского научного форума по восстановительной медицине, лечебной физкультуре, курортологии, спортивной медицине и физиотерапии «РеаСпоМед2008», Москва, 27–29 февраля 2008 г. – С. 30.
3. Заболотных И.И. Особенности ограничения жизнедеятельности пациентов с патологией внутренних органов по Санкт-Петербургу в 2005 г. / И.И. Заболотных, Р.К. Кантемирова, А.В. Абросимов // Одиннадцатый Российский национальный конгресс «Человек и его здоровье», ортопедия-травматология-протезирование-реабилитация: Материалы конгресса. – СПб. – 2006. – С. 139.
4. Карасева Л.А. Состояние инвалидности, потребностей и особенностей социальной реабилитации инвалидов в Санкт-Петербурге / Л.А. Карасева, О.Н. Владимировна, Ю.Л. Гусак // Вестник всероссийской гильдии протезистов-ортопедов. Специальный выпуск. Научное издание. Тезисы докладов XIV Российского национального конгресса «Человек и его здоровье» – СПб, 2009. – № 3 (37). – С. 141–142.
5. Каусова Г.К. Организация и эффективность реабилитации в медицинских учреждениях / Г.К. Каусова // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2002. – № 6. – С. 32–33.
6. Сидорович И.А. Возможности дневного стационара амбулаторно-поликлинического учреждения в лечении больных хирургического профиля / И.А. Сидорович // Военно-медицинский журнал. – 2002. – № 8. – С. 9–11.
7. Шихова Е.В. Клинико-экономический анализ амбулаторных реабилитационных программ у больных ишемической болезнью сердца / Е.В. Шихова // IX Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения больных в многопрофильном лечебном учреждении». – Материалы конференции 21–22 апреля 2009 года. – Вестник Российской военно-медицинской академии, Приложение. – 2009. – № 1 (25). – Часть II. – С. 561.
8. Щепин О.П. Современные региональные особенности здоровья населения и здравоохранения России / О.П. Щепин, И.А. Купеева, В.О. Щепин. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», издательство «Шико», 2007. – 360 с.
9. Щербук Ю.А. Организация высокотехнологичной помощи в Санкт-Петербурге / Ю.А. Щербук, О.А. Гриненко, А.Х. Алборов // «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблема и пути их решения»: Труды 4-й Всероссийской научно-практической с международным участием. – СПб.: Вести, 2009. – С. 452–454.
10. Ярошенко В.П. Принципы медицинской реабилитации раненных с патологией внутренних органов в условиях реабилитационного центра / В.П. Ярошенко, А.М. Щегольков, С.А. Белкин // Современные подходы к медико-психологической реабилитации лиц опасных профессий: Тезисы докладов 4-й Всероссийской научно – практической конференции, Москва, 11–12 ноября 2004 г. – М., 2004. – С. 55–56.
11. Grill E. Care Set development for the acute hospital and early post-acute rehabilitation facilities / E. Grill, T. Ewert, S. Chatterji // Disabil. Rehabil. – 2005. – Vol. 27. – P. 361–366.
12. Saeki S. Concurrent validity of the community integration questionnaire in patients with traumatic brain injury in Japan / S. Saeki, T. Okazaki, K. Hachisuka // J. Rehabil. Med. – 2006. – Vol. 38. – P. 333–335.
13. Stolwijk-Swuste J.M. Impact of age and co-morbidity on the functioning of patients with sequelae of poliomyelitis: a cross-sectional study / J.M. Stolwijk-Swuste, A. Beelen, G.J. Lankhorst // J. Rehabil. Med. – 2007. – Vol. 39. – P. 56–62.
14. Zang L. Comparison of the Community Integration Questionnaire, the Craig Handicap Assessment and Reporting Technique and the Disability Rating Scale in traumatic brain injury / L. Zang, B.C. Abreu, V. Gonzales // J. Head Trauma Rehabil. – 2002. – Vol. 17. – P. 497–509.

#### Сведения об авторах:

Щербук Александр Юрьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нейрохирургии и неврологии Медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, тел.: 8 (812) 756-99-35, эл. адрес endos@rambler.ru

Башков Леонид Леонидович – начальник отдела восстановительной медицины Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, тел.: 8 (812) 595-89-55. Эл. адрес: BLL@kzdrav.gov.spb.ru

Донсков Виктор Васильевич – кандидат медицинских наук, заведующий организационно-методическим отделом по реабилитации приоритетного национального проекта «Здоровье», Россия, 198207, Санкт-Петербург, Трамвайный пр. 1–29. Тел.: 8 (812) 595-89-79, тел. моб.: 8 (921) 581–79–38. Эл. адрес: DVVA@kzdrav.gov.spb.ru, ric34@mail.ru

## Information about the authors:

Scherbuk Alexander Yurievich – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the department of Neurosurgery and Neurology of the Medical Faculty of St.-Petersburg State University,

Bashkov Leonid Leonidovich – head of the department of Restorative Medicine of Committee on Public Health Services of St.-Petersburg,

Donskov Victor Vasilievich – Candidate of Medical Sciences, head of the Organizational-Methodical department on Realization of the Priority National Project «Health».

УДК 614.2-052.63:378:796

© П.Н. Морозько, 2010

© P.N. Morozko, 2010

## ОЦЕНКА ЗДОРОВЬЯ И АКАДЕМИЧЕСКОЙ УСПЕВАЕМОСТИ СТУДЕНТОВ ВЫСШЕГО УЧЕБНОГО ЗАВЕДЕНИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ И СПОРТА

П.Н. Морозько

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

Морозько П.Н. Оценка состояния здоровья и академической успеваемости студентов высшего учебного заведения физической культуры и спорта // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 24–28.

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (ГОУВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова Росздрава). Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. Тел. (812) 543-96-09, факс: (812) 740-15-24, E-mail: mechnik@gmail.com; petromon@mail.ru

**Резюме:** Наиболее существенными отрицательными факторами, влияющими на показатели общей заболеваемости и академической успеваемости студентов, являются: пропуск занятий по болезни более 7 дней в году; самооценка своего здоровья не выше «удовлетворительно»; ощущение усталости после занятий в вузе; участие в соревнованиях 3 и более раз в году общей продолжительностью более 30 дней; курение, употребление алкоголя; несоблюдение режима сна и питания.

**Ключевые слова:** здоровье; заболеваемость; образ жизни; условия проживания; спортивно-тренировочный процесс; эффективность учебной деятельности.

Morozko P.N. Assessment of health and the academic progress of sports high school students // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 24–28.

State Educational Establishment of Higher Professional Training «Mechnikov Saint-Petersburg State Medical Academy of the Federal Agency for Public Health and Social Development of the Russian Federation», 195067, Russia, St.-Petersburg, K-67, Piskarevsky prospect, 47, tel. (812) 543-96-09, fax: (812) 740-15-24, e-mail: mechnik@westcall.net; www.mechnik.spb.ru

**Summary:** Influence of factors of residing characterizing condition lifestyle, pressure of educational sports-training activity and value judgment of the health on the general disease and the academic progress of students among students of sports high school were studied. The most essential negative factors are: the shirk through illness more than 7 days per year, a self-estimation of the health are not above satisfactory, sensation of weariness after employment in high school, participation in competitions of three and more times per year lasting more than 30 days, smoking, the alcohol use, not observance of a mode of a dream and a food.

**Keywords:** health; morbidity; lifestyle; condition of life; sport; academic progress.

Студенческие коллективы, целью которых является получение высшего образования, следует рассматривать как особый контингент населения. Здоровье и качество жизни студентов отражает социальное благополучие, медицинское обеспечение, здоровье предшествующего периода жизни (детства и отрочества), а также является предвестником изменений в здоровье творческого, образованного, высококвалифицированного контингента населения в последующие годы [2, 3, 7, 8, 9]. В то же время, студенческие коллективы, кроме общего между собой, имеют и отличия в зависимости от профессиональной ориентации вуза. Изучая организацию обучения студентов физкультурного вуза, следует отметить, что, в отличие от организации обучающихся в других вузов, здесь имеются свои особенности. Так, кроме умственного напряжения, необходимого для освоения учебных дисциплин, студенты, в соответствии с учебным планом, должны выполнять значительную физическую нагрузку на учебно-практических спортивных занятиях, на спортивных

тренировках, на учебно-тренировочных сборах и соревнованиях. Поэтому качество подготовки специалистов данного профиля, их здоровье в значительной степени будет зависеть от правильной организации режима дня и учебного процесса.

**Цели исследования.** Изучение влияния некоторых факторов организации режима дня, учебного процесса и образа жизни студентов высшего учебного заведения (вуза) физической культуры и спорта на их здоровье и качество их обучения.

**Материал и методы исследования.** Влияние факторов организации режима дня, учебного процесса и образа жизни студентов на уровень общей заболеваемости и эффективность их обучения изучалось методом опроса по специально разработанной анкете и методом анализа учебной, медицинской документации и выражалось в виде корреляционной зависимости. При этом рассчитывались величины коэффициентов парной корреляции, множественной корреляции и детерминации [1, 2, 5, 6]. Качество обуче-

ния студентов мы рассматривали как качество работы. За показатель академической успеваемости мы учитывали количество неудовлетворительных отметок (обратный показатель академической успеваемости), полученных студентами во время обучения за год (текущие неудовлетворительные отметки, вовремя не сданные зачеты, контрольные работы, курсовые работы и другие виды учебных заданий). Объектом изучения были 946 студентов 1–4 курсов дневной формы обучения физкультурного вуза.

Изучалось влияние следующих групп факторов на уровень общей заболеваемости и эффективности обучения студентов:

1. Напряженность спортивно-тренировочной нагрузки (уровень спортивного мастерства – кандидат в мастера спорта (КМС) и выше; участие в учебно-тренировочных сборах и соревнованиях не более 2 раз в году, 3 и более раз в году; участие в учебно-тренировочных сборах и соревнованиях продолжительностью более 30 суток в течение года и до 30 суток);

2. Условия проживания и затраты времени на дорогу от места жительства до места учебы (проживание

у родителей, проживание в общежитии, затраты времени на дорогу в вуз до 30 минут и до 1 часа);

3. Косвенные показатели состояния здоровья (самооценка студентами своего здоровья не выше «удовлетворительно»; ощущение усталости после занятий в вузе; заболеваемость в течение года до 7 дней и более 7 дней; часто болеющие ОРВИ);

4. Образ жизни (курение, употребление алкоголя; 8-часовой сон как условие успешной умственной работы; прогулки на свежем воздухе, упражнения динамического характера во время работы, соблюдение режима питания, упражнения статического характера во время работы как условия повышения умственной работоспособности).

Результаты исследования и их обсуждение. Изучив влияние факторов напряженности спортивно-тренировочного процесса на уровень общей заболеваемости и эффективность учебной деятельности, мы получили следующие результаты (табл. 1).

Таблица 1

Корреляционные зависимости между напряженностью спортивно-тренировочного процесса, общей заболеваемостью и эффективностью учебной деятельности (% неудовлетворительных оценок)

Факторы	Корреляционные зависимости, r	
	Общая заболеваемость	% неудовлетворительных оценок
Уровень спортивного мастерства (КМС и выше)	+0,07	+0,08
Участие в соревнованиях не более 2 раз в году	+0,03	+0,04
Участие в соревнованиях 3 и более раз в году	+0,72*	+0,68**
Участие в спортивных сборах продолжительностью более 30 суток в течение года	+0,58**	+0,40
Участие в сборах продолжительностью до 30 суток в течение года	+0,22	+0,06

\* достоверность различия между группами  $p < 0,01$ ;

\*\* достоверность различия между группами  $p < 0,05$

Показатели корреляционной зависимости между напряженностью спортивно-тренировочного процесса, уровнем здоровья студенческих коллективов и эффективностью их учебной деятельности позволяют высказать мнение, что для студенческих коллективов физкультурного вуза рациональным напряжением спортивно-тренировочного процесса является такое напряжение, когда студенты участвуют в соревнованиях не чаще двух раз за учебный год ( $r = +0,03$  и  $r = +0,04$ ) и отзываются на учебно-тренировочные сборы от учебного процесса в течение учебного года на срок не более 30 суток ( $r = +0,22$  и  $r = +0,06$ ). При этих условиях данные факторы спортивно-тренировочного процесса не оказывали влияния на увеличение общей заболеваемости и число неудовлетворительных оценок. Между уровнем спортивного мастерства (КМС и выше) и общей заболеваемостью, а также процентом неудовлетворительных оценок выявлена слабая положительная корреляционная связь ( $r = +0,07$  и  $r = +0,08$  соответственно). Участие в со-

ревнованиях трех и более раз в году и участие в спортивных сборах более 30 суток в течение года с пропусками учебных занятий сказывается отрицательно на здоровье и успеваемости ( $r$  = от +0,40 до +0,72). С учетом этих обстоятельств и должна строиться спортивно-педагогическая подготовка спортсменов высшей квалификации в физкультурном учебном заведении.

Результаты влияния условий проживания студентов и затраты времени на дорогу от места проживания до места обучения на уровень общей заболеваемости и эффективность обучения показали, что наиболее заметное влияние на общую заболеваемость и эффективность учебной деятельности оказывает фактор проживания студентов у родителей (табл. 2). Между фактором проживания студентов у родителей и общей заболеваемостью выявлена средняя отрицательная корреляционная зависимость с ( $r = -0,32$ ) и средняя положительная корреляционная зависимость с неуспеваемостью ( $r = +0,42$ ). Слабая обратная корреляционная связь ( $r = -0,08$ ) выявлена между качест-

вом успеваемости и проживанием студентов в общежитии. Иными словами, студенты, проживающие у родителей, меньше болели, но хуже учились, а студен-

ты, проживающие в общежитии, напротив, чаще болели, но вместе с тем, намного лучше учились.

Таблица 2

Корреляционные зависимости между условиями проживания студентов, затратами времени на дорогу в ВУЗ, уровнем заболеваемости и эффективностью учебной деятельности

Факторы	Корреляционные зависимости, r	
	Общая заболеваемость	% неудовлетворительных оценок
Проживание у родителей	-0,32	+0,42*
Проживание в общежитии	+0,22	-0,08
Затраты времени на дорогу в ВУЗ до 30 минут	+0,15	+0,06
Затраты времени на дорогу в ВУЗ более 30 минут	+0,19	+0,16

\* достоверность различия между группами  $p < 0,05$

Коэффициенты корреляции в отношении общей заболеваемости равнялись соответственно -0,32 (проживание у родителей) и +0,22 (проживание в общежитии). В отношении неуспеваемости, корреляционная связь равнялась соответственно +0,42 (проживающие у родителей) и -0,08 (проживающие в общежитии). Эти результаты позволяют считать, что, улучшая условия проживания студентов в общежитии, представляется возможным способствовать улучшению их здоровья и дальнейшему повышению эффективности обучения. С другой стороны, студенты, проживающие

у родителей, нуждаются со стороны деканатов и выпускающих кафедр в повышении внимания к учебе.

Влияние фактора временных затрат на дорогу от места жительства до места учебы на общую заболеваемость и неуспеваемость несущественно, корреляционная связь слабая положительная ( $r =$  от +0,06 до +0,19).

Следующим этапом было исследование корреляционных отношений между показателями, характеризующими косвенное состояние здоровья и уровнем общей заболеваемости и эффективностью учебной деятельности студентов (табл. 3).

Таблица 3

Корреляционные зависимости между косвенными показателями состояния здоровья, уровнем заболеваемости и эффективностью учебной деятельности студентов

Факторы	Корреляционные отношения, r	
	Общая заболеваемость	% неудовлетворительных оценок
Пропуск занятий по болезни в течение года до 7 дней	+0,05	+0,07
Пропуск занятий по болезни в течение года более 7 дней	+0,31	+0,13
Самооценка студентами своего здоровья не выше удовлетворительного	-0,12	+0,71*
Ощущение усталости после занятий в ВУЗе	+0,42**	-0,02
Часто болеющие ОРВИ	+0,12	+0,22

\* достоверность различия между группами  $p < 0,01$ ;

\*\* достоверность различия между группами  $p < 0,05$ .

Полученные результаты позволяют отметить две важные зависимости, а именно: фактор «ощущение усталости после занятий» у студентов отчетливо коррелирует с величиной общей заболеваемости ( $r = +0,42$ ), а «самооценка своего здоровья не выше удовлетворительного» – с неуспеваемостью ( $r = +0,71$ ).

Изучение факторов, характеризующих образ жизни студентов, на уровень заболеваемости и эффективность учебной деятельности показало, что заметные величины этих зависимостей были отмечены в отношении влияния всех учтенных факторов на эффективность учебного процесса (табл. 4). Процент неудовлетворительных оценок положительно коррелировал с увеличением в студенческих коллективах количества курящих лиц ( $r = +0,45$ ) и употребляющих

алкоголь ( $r = +0,61$ ); не считающих необходимым соблюдение режима питания ( $r = +0,51$ ), сна ( $r = +0,46$ ); не рассматривающих прогулки на свежем воздухе как фактор повышения умственной работоспособности ( $r = +0,38$ ), рациональный двигательный режим обязательным условием высокой эффективности умственного труда ( $r = +0,33$ ).

Очевидно, что все усилия, направленные на совершенствование и повышение организационно-методического уровня педагогического процесса не дадут заметного положительного результата, если в студенческих коллективах не будут сформированы устойчивые установки на здоровый образ жизни. А состояние здоровья, как известно, на 50% зависит от образа жизни человека [5]. То обстоятельство, что распространение в студенческих кол-

Таблица 4

Корреляционные зависимости между показателями образа жизни, уровнем заболеваемости и эффективностью учебной деятельности

Факторы	Корреляционные отношения, r	
	Общая заболеваемость	% неудовлетворительных оценок
Курение	-0,15	+0,45**
Употребление алкоголя	-0,09	+0,61*
Не считающие иметь непрерывный сон в течение 8 часов условием успешной умственной работы	-0,09	+0,46**
Не считающие прогулки на воздухе условием повышения умственной работоспособности	-0,11	+0,38
Не считающие упражнения динамического характера во время работы условием повышения умственной работоспособности	+0,01	+0,33
Считающие упражнения статического характера во время работы условием повышения умственной работоспособности	+0,06	+0,32
Не считающие соблюдение режима питания условием повышения умственной работоспособности	+0,06	+0,51**

\* достоверность различия между группами  $p < 0,01$ ;

\*\* достоверность различия между группами  $p < 0,05$ .

лективах курения и алкоголя не выявило связи с ростом заболеваемости, по нашему мнению, может быть объяснено тем, что молодой организм обладает высокими компенсаторными способностями, защищающими организм от вредного общеизвестного воздействия этих вредных привычек на состояние здоровья.

Характеристика выявленных корреляционных связей между факторами, приведенная в таблицах 1, 2, 3 и 4, не будет полной, если не будут получены два ряда показателей комплексных корреляционных зависимостей, а именно: рассчитаны коэффициенты множественной корреляции и детерминации. Как из-

вестно, коэффициент множественной корреляции позволяет показать корреляционную зависимость анализируемых переменных (в нашем случае – общую заболеваемость и процент неудовлетворительных оценок) со всеми учтенными факторами, а коэффициент детерминации – процент вклада учтенных факторов в полученные корреляционные зависимости. В таблице 5 приводятся результаты расчетов коэффициентов множественной корреляции и детерминации по данным таблиц 1, 2, 3 и 4, которые были получены с использованием методических приемов расчета этих коэффициентов [1, 2].

Таблица 5

Величины коэффициентов множественной корреляции и детерминации учтенных факторов с анализируемыми переменными\*

Анализируемые переменные	Коэффициенты	
	множественной корреляции	детерминации
Общая заболеваемость	0,90 ( $p < 0,01$ )	0,54 (54%)
% неудовлетворительных оценок (эффективность учебного процесса)	0,96 ( $p < 0,01$ )	0,60 (60%)

\* Анализируемые переменные перечислены в таблицах 1, 2, 3 и 4 в графе «факторы».

Учтенные факторы, характеризующие напряженность спортивно-тренировочной деятельности, затраты времени на дорогу в вуз и условия проживания студентов, косвенные показатели состояния здоровья и образа жизни имели весьма значимые коэффициенты множественной корреляции с анализируемыми переменными (общая заболеваемость, процент неудовлетворительных оценок) и равнялись 0,90–0,96. Эти учтенные факторы на 54–60% определяли их вклад в формирование анализируемых переменных (коэффициенты детерминации соответственно равны 0,54 и 0,60).

З а к л ю ч е н и е. Таким образом, есть все основания полагать, что имеются резервы для повышения

эффективности учебного процесса и улучшения состояния здоровья студентов. Резервы эти, прежде всего, организационно-методического и медико-педагогического характера: рационализация спортивно-тренировочной нагрузки студентов, воспитательная работа со студенческим коллективом, направленная на формирование в нем установки на здоровый образ жизни, обеспечение благоприятных условий для учебы и быта.

#### Список литературы

1. Алфимов Н.Н. О расчете коэффициентов множественной корреляции и детерминации при проведении мониторинга состояния здоровья военнослужащих (проблемы оценки и прогнозирования здоровья военнослужащих в ус-



ловиях современной военной реформы) / Н.Н. Алфимов. – СПб.: ВМА, 1995. – 40 с.

2. Алфимов Н.Н. Эколого-гигиенические основы прогнозирования состояния здоровья студентов-спортсменов. Методические рекомендации / Н.Н. Алфимов, П.Н. Морозько. – СПб.: СПбГАФК им. П.Ф. Лесгафта, 2002. – 33 с.

3. Батрымбетова С.А. Основные тенденции обращаемости студентов за медицинской помощью / С.А. Батрымбетова // Здравоохранение Российской Федерации. – 2008. – № 3. – С. 25–26.

4. Кучеренко В.З. Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения: Учебное пособие для практических занятий / Под ред. В.З. Кучеренко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 192 с.

5. Лисовский В.А. Человек, экология, питание и здоровье / В.А. Лисовский, О.Д. Голощапов, И.М. Мухин. – СПб.: Наука, 2002. – 203 с.

#### Сведения об авторе:

Морозько Петр Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент, завуч кафедры общественного здоровья и здравоохранения Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. Тел.: 8 (812) 543-02-32, e-mail: petromon@mail.ru

#### Information about the author:

Morozko Petr Nikolaevich – candidate of medical sciences, assistant-professor of the Department of public health and public health service of St-Petersburg state medical academy after named I.I. Mechnikov. Tel.: 8(812) 543-02-32, e-mail: petromon@mail.ru

6. Мерков А.М. Санитарная статистика (пособие для врачей) / А.М. Мерков, Л.Е. Поляков. – М.: Медицина, 1974. – 384 с.

7. Морозько П.Н. Социальный медико-педагогический статус абитуриентов и студентов факультета «адаптивная физическая культура» (Монография) / П.Н. Морозько. – СПб.: СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2004. – 114 с.

8. Морозько П.Н. Спортивная гигиена. Гигиено-экологическое прогнозирование состояния здоровья военнослужащих: Учебное пособие / П.Н. Морозько. – СПб.: ВИФК, 2005. – 34 с.

9. Розенфельд Л.Г. Здоровье студентов по данным субъективной оценки и факторы риска, влияющие на него / Л.Г. Розенфельд, С.А. Батрымбетов // Здравоохранение Российской Федерации. – 2008. – № 4. – С. 38–39.



# ОХРАНА МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА MOTHER AND CHILDHOOD PROTECTION

УДК 616-053.4:616-053.5

© И.Л. Самодова, В.С. Лучкевич, 2010  
© I.L. Samodova, V.S. Luchkevich, 2010

## МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ, ЛИШЕННЫХ РОДИТЕЛЬСКОГО ПОПЕЧЕНИЯ, И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

**И.Л. Самодова, В.С. Лучкевич**

*Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия*

*Самодова И.Л., Лучкевич В.С. Медико-социальная характеристика детей, лишенных родительского попечения, и оценка эффективности реабилитационных мероприятий // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 29–31.*

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. Тел. (812) 543-96-09, факс: (812) 740-15-24, E-mail: mechnik@gmail.com

**Резюме:** В статье даны особенности социально-гигиенического функционирования детей группы медико-социального риска, проведена оценка состояния здоровья и анализ динамики качества жизни, доказана эффективность медицинской и социальной реабилитации детей группы риска.

**Ключевые слова:** медицинская и социальная реабилитация; качество жизни; дети группы медико-социального риска.

*Samodova I.L., Luchkevich V.S. Medical-social characteristic of children deprived of parental care and assessment of rehabilitation actions efficacy // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 29–31.*

State Educational Establishment for High Professional Training «Saint-Petersburg State Medical Academy after named I.I. Mechnikov of the Federal Agency for Public Health and Social Development of the Russian Federation». Russia, 195067, Saint-Petersburg, Piskarevskiy pr., 47. Tel. (812) 543-96-09, fax: (812) 740-15-24, E-mail: mechnik@gmail.com

**S u m m a r y :** The article gives particular social and hygienic operation of children's group health and social risks, assessed the health status and analysis of dynamics of quality of life, we have proved the effectiveness of medical and social rehabilitation of children at risk.

**K e y w o r d s :** medical and social rehabilitation; quality of life; children of medico-social risk.

Улучшение качества жизни детей, лишенных родительского попечения, является одной из наиболее важных и трудных задач современных систем медико-социальной помощи [1, 3]. При этом улучшение качества жизни предусматривает необходимость комплексной медико-социальной реабилитации, психолого-педагогической коррекции, физической адаптации детей к условиям проживания в современном обществе, с учетом состояния их здоровья, физического, социального и психоэмоционального функционирования [2, 5]. В современных социально-экономических условиях круп-

ного города практически целесообразным является создание специальных центров медицинской и социальной реабилитации детей, лишенных родительского попечения [4]. Для повышения эффективности деятельности таких центров необходимо изучение потребности детей в различных видах медицинской помощи, социально-психологической коррекции и восстановительном лечении [5].

**Ц е л ь и с с л е д о в а н и я .** Оценка эффективности и организации системы медицинской и социальной реабилитации детей, лишенных родительского попечения.

**Материал и методы исследования.** В исследовании приняли участие 348 детей, получавших различные виды медико-социальной помощи в Центре медицинской и социальной реабилитации детей, лишенных родительского попечения им. И.И. Цимбалы (далее – Центр). Была разработана программа медико-социального и клинко-статистического исследования, включающая оценку социального-гигиенического, физического и психоэмоционального функционирования, оценку состояния здоровья детей и динамики течения заболевания, оценку степени адаптации детей в Центре. Анализ качества жизни проводился с применением опросника Pediatric Quality of Life Inventory, версия 4.0.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В исследовании были включены 54,6% мальчиков и 45,4% девочек в возрасте от 5 до 18 лет. Удельный вес детей, направленных в Центр органами опеки и попечительства, составляет 67,4%, подразделениями управления внутренних дел – 22,7%. Установлено, что все дети относятся к неполным семьям, при этом у 75,5% детей матери фактически не принимали участие в воспитании ребенка. Анализ жилищных условий свидетельствует о неблагоприятных условиях проживания, проживает в комнате – 27,9%, в коммунальной квартире – 22,7%, не имеют постоянного жилья 6,3% детей. В связи с тем, что все дети находятся в группе медико-социального риска, был изучен аспект образования и профессиональной ориентации детей с целью оценки эффективности комплексной социальной реабилитации. В возрасте 5–7 лет большинство детей не посещали детские дошкольные учреждения (73,7%), чаще это было связано с невыполнением родителями своих родительских обязанностей. В группе 8–12 лет 92,4% детей посещали школу нерегулярно, в возрасте 13–18 лет – 95,0%.

Важной медико-социальной и гигиенической характеристикой качества жизни является оценка режима и качества питания. Анализ показал, что большинство детей питалось нерегулярно (70,7%). При этом нерегулярно употребляли мясные продукты 64,9% детей, рыбные продукты 64,9%, молочные продукты 80,1%, овощи и фрукты 90,5% детей. У большинства исследуемых детей в рационе преобладали мучные изделия и каши (96,3% и 93,4% соответственно). При оценке соответствия веса ребенка его росту и возрасту было установлено, что у большинства детей (65,5%) вес не соответствует росту и возрасту, из них 78,8% детей имеют недостаточный вес, 21,2% детей – избыточный вес. В связи с тем, что большинство исследуемых детей принадлежит группе медико-социального риска, косвенно оценить материальное благополучие семьи было возможно, оценивая наличие у детей собственной одежды и игрушек. Анализ показал, что у 15,8% детей отсутствовал минимум собственной одежды, у 14,1% детей отсутствовали личные игрушки. В исследование были включены вопросы, касающиеся выполнения гигиенических манипуляций, проведения водных процедур, чистки зубов, сме-

ны нижнего белья, которые могут свидетельствовать о социально-гигиенической полноценности детей, их медико-социальной активности. Большинство детей (79,3%) проводили гигиенические процедуры и смену нижнего белья лишь еженедельно.

В исследовании была проведена оценка пребывания детей на свежем воздухе, установлена продолжительность прогулок более 3 часов в день у большинства детей (68,1%). Несовершеннолетние вынуждены больше находиться на улице в связи с отсутствием или ненадлежащим присмотром родителей за детьми или с неблагоприятным психологическим и эмоциональным фоном в семье (конфликты, ссоры). При этом многие «уличные» дети приобретают вредные привычки. Анализ показал, что 17,0% детей курят, из них в возрасте 13–18 лет 63,2%; 10,0% детей употребляют алкоголь, из них в возрасте 13–18 лет 75,0%, в возрасте 5–7 лет 25,0%; 2,9% детей принимают наркотические препараты, причем это дети всех возрастных групп. В исследовании была проанализирована психологическая обстановка в семье, уровень социально-психологического благополучия (частота ссор и конфликтов, применение физического наказания). Установлено, что в семьях 94,3% детей конфликты происходят часто, при этом в 89,7% случаев применяется физическое наказание.

При оценке взаимоотношений детей с другими детьми и с персоналом Центра установлено, что большинство детей (91,7%) легко идут на контакт, дружелюбны с персоналом и с другими пациентами Центра, активно принимают участие во всех манипуляциях, мероприятиях, играют в подвижные и спортивные игры, имеют легкую степень адаптации в Центре. Данные результаты связаны с тем, что у исследуемых детей высока потребность в общении, в положительных эмоциях. Одной из характеристик медицинской активности является частота обращаемости за профилактической и медицинской помощью в лечебно-профилактические учреждения. Удельный вес детей, имеющих хронические заболевания, составляет 62,4%. При этом обращались в лечебные учреждения лишь 3,4% детей в возрасте 5–7 лет и 5,4% детей в возрасте 8–12 лет. Совсем не обращались в медицинские учреждения по поводу заболевания 90,5% детей. Это свидетельствует о крайне низкой медицинской активности родителей исследуемых детей.

При анализе заболеваемости выявлено: удельный вес инфекционных и паразитарных болезней 22,4%, болезней эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ 18,2%, болезней системы кровообращения 14,5%, болезней органов пищеварения 12,8%, болезней нервной системы 12,0%, психических расстройств и расстройств поведения 8,5%. Лишь 16,7% детей были практически здоровыми (57,8% мальчиков и 42,2% девочек). С целью комплексной оценки эффективности медицинской и социальной реабилитации в исследовании включены вопросы, касающиеся субъективных оценок состояния здоровья детьми и динамики своего состояния. После по-

лучения лечения большинство детей (90,5%) отметили улучшение состояния здоровья. Анализ субъективных оценок здоровья по 3-балльной шкале показал: «хорошим» признали свое здоровье 87,9% детей, «удовлетворительным» 7,8% детей и лишь 4,3% детей оценили свое здоровье как «плохое».

Анализ качества жизни проводился у 348 детей, лишенных родительского попечения, поступивших в Центр медицинской и социальной реабилитации. При этом исследовали исходный уровень качества жизни до начала курса реабилитации и повторно сразу после окончания курса реабилитационных мероприятий. При анализе качества жизни проводили оценку физического, психического, социального, эмоционального, психосоциального функционирования, оценку жизни в детском коллективе и общий показатель, который суммировал все вышеуказанные стороны жизнедеятельности. Анализ качества жизни проводили отдельно у каждой возрастной группы – 5–7 лет, 8–12 лет и 13–18 лет, отдельно для мальчиков и девочек, качество жизни выражали в баллах от 0 до 100. В целом на фоне прохождения курса медицинской и социальной реабилитации качество жизни детей, лишенных родительского попечения, улучшалось. Перед началом курса реабилитационных мероприятий показатель качества жизни исследуемой группы составил  $56,0 \pm 2,2$  балла, после окончания курса лечения  $87,3 \pm 1,7$  балла. Различия показателей качества жизни достоверны: качество жизни после прохождения курса реабилитационных мероприятий достоверно улучшалось по сравнению с состоянием на момент поступления ребенка в Центр ( $p \leq 0,001$ ).

#### В ы в о д ы

1. Возрастающий удельный вес детей, лишенных родительского попечения, определяет их потребность в современной качественной и эффективной медицинской и социальной реабилитации, предусматривает необходимость совершенствования организационных форм медицинской помощи и социальной защиты.

2. В структуре выявленной патологии у детей, лишенных родительского попечения, наибольший

удельный вес составляют инфекционные и паразитарные болезни (22,4%), болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (18,2%) и болезни органов пищеварения (12,8%).

3. Показатели качества жизни несовершеннолетних улучшаются на фоне проведенной медицинской и социальной реабилитации и психолого-педагогической коррекции ( $87,3 \pm 1,7$  против  $56,0 \pm 2,2$  балла). Представленные характеристики качества жизни и их динамика являются достоверным критерием эффективности реализации индивидуальных и коллективных лечебно-оздоровительных и реабилитационных программ.

4. Рациональной организационно-функциональной структурой медицинской и социальной реабилитации детей, лишенных родительского попечения являются специализированные территориальные центры, обеспечивающие мониторинг жизнедеятельности детей, преемственность, непрерывность и комплексность социальных и лечебно-реабилитационных мероприятий.

#### Список литературы

1. Альбицкий В. Ю. Возможности использования критериев качества жизни для оценки состояния здоровья детей / В. Ю. Альбицкий, И. В. Винярская // Российский педиатрический журнал. – 2007. – № 5. – С. 54–56.
2. Методы исследования развития ребенка: Качество жизни (QOL) – новый инструмент оценки развития детей / В.И. Гордеев, Ю.С. Александрович // Санкт-Петербург, 2001. – 25 с.
3. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионов; под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. – М.: ОЛМА, 2007. – 320 с.
4. Орел В.И. Современные аспекты формирования здоровья детей и меры по его сохранению и укреплению / В.И. Орел, О.Л. Грандильевская, И.Ю. Стволинский // Социальные и организационные проблемы педиатрии. – М.: Династия, 2003. – С. 48–64.
5. Черюканов А.В. Динамика качества жизни несовершеннолетних в зависимости от объема медицинской реабилитации / А.В. Черюканов, Е.А. Пинаева, В.С. Лучкевич // Вестник межнационального центра исследования качества жизни. – 2007. – Т. 9–10. – С. 46–52.

#### С в е д е н и я о б а в т о р а х :

Самодова Инна Леонидовна – ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. Тел. раб. (812) 543-02-32, моб. 8-911-022-37-10, e-mail: innasam@rambler.ru

Лучкевич Владимир Станиславович – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. Тел. раб. (812) 543-19-46, моб.: 8-921-942-89-97, e-mail: luchkevich@mail.ru

#### Information about the authors:

Samodova Inna Leonidovna – assistant of the Department of Public Health and Public Health Services of Mechnikov Saint-Petersburg State Medical Academy. Tel.: (812) 543-02-32, e-mail: innasam@rambler.ru

Luchkevich Vladimir Stanislavovich – The honoured executor of a science of the Russian Federation, the doctor of medical science, the professor, the chief of the Department of Public Health and Public Health Services of Mechnikov Saint-Petersburg State Medical Academy. Tel.: (812) 543-19-46, e-mail: luchkevich@mail.ru

УДК 618.396:616.155.2

© Н.А. Уринбаева, С.Н. Султанов, С.С. Сирожиддинова, 2010

© N.A. Urinbaeva, S.N. Sultanov, S.S. Sirozhiddinova, 2010

## ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ И ТРОМБОЦИТОВ ПРИ УГРОЗЕ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Н.А. Уринбаева, С.Н. Султанов, С.С. Сирожиддинова

Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Уринбаева Н.А., Султанов С.Н., Сирожиддинова С.С. Оценка функционального состояния эндотелиоцитов и тромбоцитов при угрозе прерывания беременности // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 32–34.

Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, 70000, г. Ташкент, ул. Х. Абдуллаева, д. 132, лит. А, тел.: 8 (371) 263-78-30.

**Резюме:** Функциональное состояние эндотелиоцитов и тромбоцитов изучены у 44 беременных с угрозой прерывания беременности и в группе сравнения из 14 беременных с физиологическим течением гестации. Выявлен рост количества десквамированных эндотелиоцитов параллельно с гипофункцией тромбоцитов при угрозе прерывания беременности.

**Ключевые слова:** эндотелиоциты; тромбоциты; угроза прерывания беременности.

Urinbaeva N.A., Sultanov S.N., Sirozhiddinova S.S. Assessment of endotheliocytes and thrombocytes functional state in a threat of miscarriage // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 32–34.

Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 70000, Tashkent, Kh.Abdullaev str., 132 A, tel.: 8(371) 263-78-30.

**S u m m a r y :** The functional condition of endotheliocytes and thrombocytes are investigated in 44 pregnant women with treat of pregnancy interruptions and in the group of comparison of 14 pregnant women with physiological course of gestation. The increase in quantity of desquamated endotheliocytes in parallel with thrombocytes hypofunction is revealed in treat on interruption of pregnancy.

**К e y w o r d s :** endotheliocytes; thrombocytes; treat of pregnancy interruption.

**Б**еременность, как физиологическое состояние организма, представляет собой сложный и недостаточно изученный феномен. Даже при физиологическом течении она сопровождается перестройкой функции большинства органов и систем организма, в том числе таких важнейших, как система гемостаза. Актуальность и необходимость изучения функционирования системы гемостаза и её циркуляторной адаптации к физиологической беременности и при осложнении её обусловлены совершенствованием знаний о физиологии гемостаза и признанием роли его нарушений в общей патологии человека.

На сегодняшний день изучение системы гемостаза включает в себя преимущественно исследование основных его звеньев. Однако в настоящее время все чаще внимание исследователей привлекает комплекс изменений функционального состояния эндотелия, так как установлено, что наиболее значимые патологические процессы, происходящие в организме беременной, сводятся к сосудистым эндотелиальным нарушениям, а эндотелиальная дисфункция является одним из звеньев патогенеза многих критических состояний в акушерстве [1, 2, 3, 4].

Проблема взаимосвязи функциональной активности тромбоцитов и дисфункции эндотелия при угрозе прерывания беременности остаётся неизученной.

**Ц е л ь и с с л е д о в а н и я .** Изучение функционального состояния эндотелиоцитов и тромбоцитов при угрозе прерывания беременности.

**М а т е р и а л и м е т о д ы и с с л е д о в а н и я .** Обследованы 58 беременных в возрасте 18–24 лет с физиологическим течением гестации (14) и с

угрозой прерывания беременности в I триместре гестационного периода (44). Первобеременные составили 72%. Во время обследования лечебные мероприятия не проводились, и у пациенток были исключены сопутствующие экстрагенитальные заболевания.

Кровь брали из локтевой вены без жгута с помощью иглы-бабочки калибра 20G в шприц. Первые 2 мл крови выливали. Образцы крови немедленно смешивались с 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1.

Исследование коагуляционного гемостаза включало определение активированного времени рекальцификации, концентрации фибриногена, гемолизат-агрегационный тест по З.С. Баркагану (1989). Изучение функциональной активности тромбоцитов при воздействии индуктором агрегации АДФ 1x10/3М проводилось по методу С. Borhe (1976). Содержание фактора Виллебранда изучали по методу, предложенному В. Г. Михайловым (1986). Количество циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов определяли по методу J. Hladovec (1978).

Результаты обработаны при помощи статистического пакета «Statistica».

**Р е з у л ь т а т ы и с с л е д о в а н и я и и х о б с у ж д е н и е .** Как видно из представленных результатов исследования (табл. 1), у беременных с угрозой прерывания наблюдается повышение в плазме крови пептидов средней молекулярной массы среднемолекулярных пептидов (СМП) E254 в среднем в 2 раза и СМП E280 более чем 2,4 раза.

При сравнении с контрольной группой накопление среднемолекулярных пептидов в плазме крови наблюдается тогда, когда их образование в организме

Таблица 1

Динамика биохимических показателей крови при угрозе прерывания беременности

Показатель	Физиологическая беременность (n = 14)	Беременность с угрозой прерывания (n = 44)
Среднемолекулярные пептиды СМП Е 254, оп. пл.	0,29+ 0,01	0,54 +0,02*
Среднемолекулярные пептиды СМП Е 270, оп. пл.	0,30+ 0,02	0,72+ 0,02*
Циркулирующие иммунные комплексы (крупные), усл. ед.	18,8+ 2,51	36,0+ 2,63*
Циркулирующие иммунные комплексы (мелкие), усл. ед.	33,7+ 1,82	74,8 +1,91
Содержание десквамированных эндотелиоцитов, $1 \times 10^4$ /л	2,0+ 0,03	4,04+ 0,13*
Фактор Виллебранда, %	113,1+ 9,4	134,6 + 8,7
Содержание фибриногена, г/л	3,62 +0,11	4,13 +0,17
Агрегационная активность тромбоцитов с АДФ $10^3$ М ТМА (%)	34,4 +0,88	39,2+ 0,71*
Гемолизатагрегационный тест (II родв), сек.	14,7 +0,71	18,0+0,54*
Гемолизатагрегационный тест (IV родв), сек.	34,8+ 1,32	40,2+ 1,12*

\* Достоверность различий ( $p < 0,05$ ) при сравнении с группой контроля

превышает возможности последнего к биологической трансформации и элиминации. Накопление в крови среднемолекулярных пептидов, как указано в работах и B. Odams et al. (1998), приводит к подавлению трансформации лимфоцитов, угнетает фагоцитарную активность микро- и макрофагов, способствует гемолизу эритроцитов, а также резко повышает проницаемость мембран капилляров.

Повышение в плазме крови среднемолекулярных пептидов при угрозе прерывания беременности сочетается с увеличением в крови уровня циркулирующих иммунных комплексов различного калибра в среднем в 2 раза ( $p < 0,05$ ). Увеличение иммунных комплексов, наряду с усилением эндогенной интоксикации, могут быть одной из причин дисфункции эндотелиоцитов. В данной ситуации мы наблюдаем достоверный рост в крови десквамированных эндотелиоцитов до величин  $4,74 \pm 0,13 \cdot 10^4$ /л ( $p < 0,05$ ). Альтерация сосудистого эндотелия приводит к повышению проницаемости стенок сосудов. Кроме того, дисфункция эндотелиоцитов сопровождается нарастанием уровня молекул клеточной адгезии, в частности повышением фактора Виллебранда на 19% ( $p < 0,05$ ). В свою очередь, фактор адгезии является одной из причин повышения адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов. В то же время, как указано в работах Л.И. Кузника (1989), фибриноген может ингибировать индуцированное тромбином связывание фактора Виллебранда с рецепторами тромбоцитов ГП IIb/IIIa и быть одной из причин гипофункции тромбоцитов к индуктору АДФ.

В наших исследованиях повышение реактанта фибриногена у беременных с угрозой прерывания сочетается с достоверным повышением процента тром-

боцитов, индуцированных АДФ, а также удлиняется временной показатель гемолизат-агрегационного теста. В работах С.Н. Султанова и соавт. (2006) показано, что анемия беременных сопровождается увеличением количества тромбоцитов с гипофункцией параллельно с повышением в крови содержания десквамированных эндотелиоцитов.

#### В ы в о д ы

1. При угрозе прерывания беременности отмечается накопление в плазме крови эндогенных токсинов среднемолекулярной массы и циркулирующих иммунных комплексов.

2. Высокая эндогенная интоксикация сопровождается повышением содержания в плазме крови десквамированных эндотелиоцитов.

3. Отмечена прямая корреляция между количеством десквамированных эндотелиоцитов и гипофункцией тромбоцитов на индуктор АДФ.

#### Список литературы

1. Кузник Б.И. Иммуногенез и неспецифическая резистентность организма / Б.И. Кузник, Н.И. Цыбиков, Н.В. Васильев. – М.: Медицина, 1989. – 320 с.
2. Серов В.Н. Акушерская патология и синдром системного воспалительного ответа / В.Н. Серов // Российский медицинский журнал. – 2006. – № 2. – С. 741–743.
3. Султанов С.Н. Функциональное состояние эритроцитов и плазменных белков крови у беременных, рожениц и родильниц, страдающих железодефицитной анемией / С.Н. Султанов, М.В. Ким, А.А. Хаджиметов // Мед. журнал Узбекистана. – 1991. – № 5. – С. 48–51.
4. Adams B. Plasma atrial natriu retic peptide levels in pre-eclampsia and eclampsia / B. Adams, E. Malatyalioglu // L. Matern. Fetal. Invest. – 1998. – Vol. 2 – P. 85–88.

#### С в е д е н и я о б а в т о р а х :

Уринбаева Нилуфар Абдухалбаровна – кандидат медицинских наук, акушер-гинеколог Республиканского перинатального центра. Тел.: 8 (371) 761-50-50.

Султанов Саидазим Носирович – доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ акушерства и гинекологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Тел.: 8 (371) 263-78-30.


Сирожиддинова Санобар Сабирджановна – акушер-гинеколог 9-го родильного комплекса, соискатель НИИ акушерства и гинекологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Тел.: 8 (371) 157-70-05.

**Information about the authors:**

Urinbaeva Nilufar Abdujabbarovna – the candidate of medical sciences (PhD), obstetrician – gynecologist of the Republican Perinatal center. Phone: 8(371) 761-50-50.

Sultanov Saidasim Nosirovich – doctor of medical sciences, professor, director of Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. Phone: 8(371) 263-78-30.

Sirozhiddinova Sanobar Sabirdjanovna – obstetrician – gynecologist of the Maternity Home 9, the competitor of Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. Phone: 8(371) 157-70-05.



# ГИГИЕНА ОКРУЖАЮЩЕЙ И ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ HYGIENE OF THE SURROUNDING AND INDUSTRIAL ENVIRONMENT

УДК 616.7/616.084

© Н.И. Чернушевич, 2010  
© N.I.Chernushevich, 2010

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У РАБОТАЮЩИХ В ПРОФЕССИЯХ С РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

**Н.И. Чернушевич**

*Северо-западный научный центр гигиены и общественного здоровья, Санкт-Петербург, Россия*

*Чернушевич Н.И. Функциональное состояние верхних конечностей у работающих в профессиях с различными видами физической нагрузки // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 35–37.*

Федеральное государственное учреждение науки «Северо-западный научный центр гигиены и общественного здоровья Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека» (ФГУН СЗНЦ гигиены и общественного здоровья Роспотребнадзора), 191036, ул. 2-я Советская, д. 4, телефон: 8-812-717-94-69, факс: 8-812-717-02-64. Электронный адрес: bvns@mail.ru

**Р е з ю м е :** Состояние микроциркуляции верхних конечностей изучено у 168 пользователей компьютеров, 98 полировщиков ювелирных изделий и 64 сборщиков корпусов металлических судов. Выявлена зависимость нарушения микроциркуляции верхних конечностей от степени выраженности физической нагрузки на руки.

**К л ю ч е в ы е с л о в а :** тяжесть труда; микроциркуляция кистей рук и предплечий.

*Chernushevich N.I. Upper extremities functional state in persons working in trades with various kinds of physical activity // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 35–37.*

North-West Public Health Research Center (Federal Service for Consumer's Rights Protection and Human Well-being). 191036 St. Petersburg, 2-ya Sovetskaya, 4, tel. 8 (812) 7179469, Fax: 8(812) 7170264, e-mail: bvns@mail.ru

**S u m m a r y :** the state of upper extremities microcirculation was studied in 168 computer users, 98 jewelry polishers and 64 metal hull assemblers. The dependence of upper extremities microcirculation disturbances on manifestation degree of manual physical load was revealed.

**K e y w o r d s :** physical workload; hands and forearms microcirculation.

**П**роблема сохранения здоровья работающих, подверженных в процессе трудовой деятельности воздействию неблагоприятных факторов приобретает острую актуальность.

Основными неблагоприятными факторами условий труда, способствующими развитию заболеваний костно-мышечной системы является напряжение и перенапряжение мышц верхних конечностей, работа с виброинструментами, неудобная рабочая поза, длительное статико-динамическое напряжение мышц спины, статическая, динамическая, статико-динамическая нагрузки на суставы верхних и нижних конечностей, работа в режиме «стоя» или «сидя».

К профессиям, где может развиваться перенапряжение мышц верхних конечностей, мышц спины, сус-

тавов относятся профессии: пользователи персональных компьютеров, ювелиры, судосборщики, строительные профессии, и т. д. При обследовании 553 профессий физического труда число работающих с физическими перегрузками составило 56,1% [2].

Перенапряжение верхних конечностей связано с трудовой деятельностью, в которой имеет место физическая нагрузка: динамическая – стереотипные однообразные повторяющиеся движения; статическая – длительное статическое напряжение мышц рук, обеспечивающее удержание инструмента, вынужденная неудобная поза и т. д.; статико-динамическая (одновременное и последовательное статическое и динамическое напряжение). При формировании процесса перенапряжения мышц верхних конечностей проис-



ходит изменение в периферическом звене регуляции, который обеспечивает реакцию сосудистой системы, при этом ухудшается кровоснабжение мышц и суставов, развивается гипоксия, снижается пульсовое кровенаполнение, рефлекторно повышается мышечный тонус. В мышцах и суставах ухудшается метаболизм, накапливаются недоокисленные продукты обмена – молочная, пировиноградная кислоты, нарушается механизм энергообеспечения. Работающие жалуются на боли в суставах рук. Боли возникают после физической нагрузки, в покое, ночью. В начале боли возникают в одной или нескольких мышцах. У пользователей ПК появляется онемение кончиков пальцев кистей рук, боли в области предплечий.

**Ц е л ь и с с л е д о в а н и я .** Изучение условий труда при работе с физическими нагрузками на руки, изучение функционального состояния микроциркуляции верхних конечностей у работающих при напряжении и перенапряжении мышц верхних конечностей.

**М а т е р и а л и м е т о д ы и с с л е д о в а н и я .** Обследовано 168 пользователей персональных компьютеров (пользователи ПК), 98 полировщиц ювелирных изделий (ПЮИ), 64 сборщика корпусов металлических судов (СКМС). Возраст работающих 20–46 лет, при стаже работы 3–28 лет. Наибольшее число лиц во всех группах представляют работающие в диапазоне возраста 30–39 лет и стаже работы свыше 5 лет. Все пациенты были осмотрены невропатологом и хирургом. Изучались условия труда [3]. Оценивалось периферическое кровообращение предплечий, кистей рук методом реовазографии с использованием аппаратно-программного реографического комплекса «Мицар-РЕО» [1]

**Р е з у л ь т а т ы о б с л е д о в а н и я и и х о б с у ж д е н и е .** Работа оператора персонального компьютера заключается в наборе и редактировании текста с использованием клавиатуры и компьютерной мыши. Работа выполняется в положении «сидя», двумя или одной рукой. Количество стереотипных рабочих движений с участием пальцев рук, связанные с вводом знаков, составляют 51000–55000 за смену. Статическая нагрузка за смену при удержании компьютерной мыши составляет 18000–21000 кгс.с.

Полировщик ювелирных изделий выполняет полировальные операции с использованием полировального станка, вращающихся щеток, дисков различных диаметров, полировальной пасты. Работа выполняется в положении «сидя», при удержании изделия двумя руками. Предплечья рук работающих находятся в длительном статическом напряжении с постоянным удержанием небольшого груза весом 0,3–20 г.

Работа сборщиков корпусов металлических судов заключается в выполнении судосборочных операций с использованием виброинструмента (очистка поверхностей от ржавчины, зачистка кромок и поверхностей под сварку), сварочного оборудования. Физическая динамическая нагрузка при перемещении груза на расстояние до 1 м составляет 17280 кгм. Судосборочные работы ведутся как на открытых площадках, так и

в отсеках строящихся судов, в том числе труднодоступных замкнутых помещениях, неудобная рабочая поза – на корточках, на коленях, составляет до 50% смены, наклоны корпуса до 300 раз в смену.

Опрос представителей всех групп выявил жалобы на общую усталость в 82%, раздражительность – в 54%, вялость и слабость – в 43%, плохой сон – в 79%, головные боли – в 42% и боли в сердце – в 37% случаев.

Все пациенты были осмотрены невропатологом и хирургом. Субъективно при осмотре выявлялись боли в руках. Характеристика жалоб на боли в руках представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика жалоб на боли в руках  
предъявляемых представителями обследуемых групп  
(абс. ед.)

Жалобы на боли в руках:	Наименование профессии		
	Пользователи ПК	ПЮИ	СКМС
– в покое	32	52	42
– при движении	18	18	20
– во время работы	21	14	21
– во время сна	24	28	33
– болезненность кончиков пальцев кистей рук	10	30	36
Всего	105	142	152

Из анализа таблицы следует, что наибольшее количество жалоб на боли в руках предъявляют представители группы СКМС, особенно на болезненность кончиков пальцев кистей рук.

По результатам объективного обследования верхних конечностей трех обследованных групп на первом месте стоят представители СКМС, у которых выявлено на одного работающего 5,4 различного рода функциональных нарушений, далее идут представители ПЮИ – 3,7 на одного работающего и пользователи ПК – 1,6 на одного работающего (табл. 2).

Таблица 2

Результаты объективного обследования работающих  
(абс. ед.)

	Наименование профессии		
	Пользователи ПК	ПЮИ	СКМС
Всего обследовано	168	98	64
Гипестезия пальцев кистей рук	46	70	78
Онемение мышц кисти	7	45	58
Онемение мышц предплечий	4	31	44
Нарушение функции суставов	68	89	64
Болезненность кистей рук при пальпации	26	32	40
Изменение регионального кровообращения	120	98	64
Всего функциональных нарушений	271	365	348

Таблица 3

## Некоторые показатели реограммы верхних конечностей

Параметры	Наименование профессии	Предплечье		Кисть	
		левое	правое	левая	правая
Амплитуда (Ом)	Пользователи ПК	0,104 ± 0,03	0,108 ± 0,01	0,112 ± 0,02	0,114 ± 0,02
	ПЮИ	0,088 ± 0,02	0,083 ± 0,01	0,102 ± 0,02	0,100 ± 0,02
	СКМС	0,082 ± 0,03	0,072 ± 0,01	0,104 ± 0,02	0,106 ± 0,02
Скорость быстрого кровенаполнения (Ом/с)	Пользователи ПК	1,086 ± 0,01	1,094 ± 0,01	1,46 ± 0,01	1,47 ± 0,005
	ПЮИ	1,080 ± 0,01	1,080 ± 0,01	1,10 ± 0,01	1,20 ± 0,005
	СКМС	1,077 ± 0,01	0,97 ± 0,01	1,14 ± 0,01	1,17 ± 0,005
Скорость медленного кровенаполнения (Ом/с)	Пользователи ПК	0,52 ± 0,02	0,48 ± 0,02	0,48 ± 0,01	0,50 ± 0,01
	ПЮИ	0,50 ± 0,01	0,42 ± 0,02	0,46 ± 0,01	0,48 ± 0,01
	СКМС	0,47 ± 0,02	0,41 ± 0,02	0,46 ± 0,01	0,49 ± 0,01

Поскольку в клинической картине заболеваний рук от перенапряжения преобладают ангиодистонические и полиневротические расстройства, проявляющиеся в виде различных нарушений регионального кровообращения и болевым синдромом, была предпринята попытка изучения некоторых механизмов нарушений кровообращения в кистях рук и предплечьях. Были выполнены более детальные исследования реографии кистей рук и предплечий. Результаты исследований представлены в таблице 3.

В таблице представлены скорость быстрого кровенаполнения и скорость медленного кровенаполнения. Уменьшение значений скоростных показателей свидетельствует о повышении тонуса сосудов, увеличение – о снижении тонуса сосудов. Наименьшая скорость быстрого и медленного кровотоков кистей рук и предплечий выявлено у представителей ПЮИ и СКМС. Наибольшие скорости кровотока с небольшим недостоверным различием выявляются у пользователей ПК. Причем, эти изменения связаны как с артериями крупного, так и малого и среднего калибров. Причиной такого кровообращения верхних конечностей являются условия труда. Изучение условий труда по тяжести и напряженности трудового процесса выявило, что наиболее благоприятными условиями работы по этим показателям является работа у представителей пользователей ПК. Выявлено наличие спастического компонента в механизме этих изменений. Это может быть связано с высокой напряженностью в работе, которое приводит к появлению нарушения тонуса симпатического звена вегетативной нервной системы.

Таким образом, в изучаемых группах микроциркуляция верхних конечностей была изменена однотипно,

но с различной степенью выраженности. У пользователей ПК микроциркуляция изменена в связи с большим количеством стереотипных движений с участием пальцев рук, связанных с вводом знаков, статической нагрузкой за смену при удержании компьютерной мыши. У представителей ПЮИ микроциркуляция изменена по причине высокой напряженности труда в сочетании со статико-динамической нагрузкой на руки, вибрацией. У СКМС физическая нагрузка сочеталась с неудобной рабочей позой, вибрацией. В группах ПЮИ и СКМС спастический компонент выражен больше.

## В ы в о д ы

1. Кровообращение верхних конечностей в изучаемых профессиях связано с условиями труда.
2. Тяжесть труда приводит к однотипному изменению микроциркуляции кистей рук и предплечий в этих профессиях, развитию ангиоспазма, но с различной степенью выраженности. Наибольшие изменения выявлены у СКМС.
3. Полученные результаты должны быть учтены при разработке метода профилактики улучшения кровоснабжения верхних конечностей с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения.

## Список литературы

1. Иванов Л.Б. Лекции по клинической реографии / Л.Б. Иванов, В.А. Макаров. – М.: Научно-медицинская фирма МБН, 2000. – 320 с.
2. Профессиональная заболеваемость в Ленинграде – Санкт-Петербурге за 20 лет (1982–2001). С-Пб, 2003. – 150 с.
3. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. Руководство Р 2.2.2006–05. – СПб.: ЦОТ-ПБСППО, 2005. – 144 с.

## Сведения об авторе:

Чернушевич Наталья Ивановна – врач Федерального государственного учреждения науки «Северо-западный научный центр гигиены и общественного здоровья Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека гигиены и общественного здоровья Роспотребнадзора», телефон раб.: 8-812-717-94-69, тел. дом.: 8-812-307-16-28.

## Information about the author:

Chernushevich N.I. – physician, North-West Public Health Research Center (Federal Service for Consumer's Rights Protection and Human Well-being). Office phone: 8 (812) 7179469, home phone: 8 (812) 3071628. e-mail: bvns@mail.ru

УДК 613.6:676.6/.7

© А.П. Фигуровский, Н.А. Мозжухина,  
Л.А. Аликбаева, Д.П. Хомуло, М.А. Ермолаев-  
Маковский, 2010© A.P. Figurovsky, N.A. Mozzhukhina,  
L.A. Alikbaeva, D.P. Khomulo, M.A. Ermolaev-  
Makovskii, 2010

## ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УСЛОВИЙ ТРУДА ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ МАКУЛАТУРНОГО КАРТОНА

**А.П. Фигуровский, Н.А. Мозжухина, Л.А. Аликбаева,  
Д.П. Хомуло, М.А. Ермолаев-Маковский**

*Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия*

Фигуровский А.П., Мозжухина Н.А., Аликбаева Л.А., Хомуло Д.П., Ермолаев-Маковский М.А. Гигиеническая характеристика условий труда при изготовлении макулатурного картона // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 38–40.

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Росздрава» (ГОУ ВПО СПб ГМА им. И.И. Мечникова Росздрава). Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. Тел.: 8 (812) 543-96-09, факс: (812) 140-15-24. Электронный адрес: mechnik@westcall.net

**Резюме:** Условия труда при производстве макулатурного картона следует относить к вредным на основании несоответствия уровней производственных факторов санитарно-гигиеническим нормам.

**Ключевые слова:** условия труда; производственные факторы; технологический процесс.

Figurovsky A.P., Mozzhukhina N.N., Alikbaeva L.A., Khomulo D.P., Yermolaev-Makovsky M. A. Hygienic characteristic of working conditions at manufacturing chipboard // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 38–40.

State Educational establishment of Higher Professional training «Mechnikov Saint-Petersburg State Medical Academy of the Federal Agency for Public Health and Social Development of the Russian Federation», Russia 195067, St. Petersburg, Piskarevskiy etc., etc. 47. Tel.: 8 (812) 543-96-09, fax: (812) 140-15-24. E-mail: mechnik@westcall.net

**S u m m a r y :** The workshop conditions in the production of recycled paper cardboard should be classified as harmful on the basis of inconsistency levels of hazardous occupational factors

**K e y w o r d s :** workshop conditions, hazardous occupational factors, technological process

**В**ажнейшей задачей профилактической медицины является обеспечение безопасных условий труда, исключающих вредное воздействие производственных факторов на организм рабочих. В связи с этим, необходим обязательный контроль за уровнями факторов как производственной среды, так и трудового процесса лиц, занятых на промышленных предприятиях, к числу которых относятся и заводы по выпуску целлюлозно-бумажной продукции, одним из главных видов которой является картон. Современные технологии его получения неразрывно связаны с формированием комплекса специфических профессионально-производственных факторов, обуславливающих риск здоровью обслуживающего персонала. К их числу относятся дискомфортный микроклимат, интенсивный производственный шум и вибрация, а также возможность поступления в воздух рабочей зоны вредных химических веществ и аэрозолей, как используемых в качестве сырья, так и образующихся в ходе технологического процесса [1–5].

**Цель исследования.** Комплексная оценка условий труда при выработке картонно-бумажной продукции.

**Материал и методы исследования.** В качестве объекта изучения был выбран ОАО «Санкт-Петербургский картонно-полиграфический комбинат» (СПб КПК), расположенный в г.

Павловск Ленинградской области и имеющий в своем составе набор технологических цехов и участков, характерный для предприятий данного вида отрасли. Технологический процесс получения картонной продукции осуществляется в следующих цехах: склад макулатуры и целлюлозы (СМиЦ), размольно-подготовительный цех (РПЦ), картоноделательный цех (КДЦ) и склад готовой продукции (СГП). Кроме того, имеется участок приготовления химикатов (УПХ), где производится приготовление меловальной пасты, используемой для отбеливания части продукции.

Основными технологическими профессиями являются: сортировщики; размольщики, прессовщики, сушильщики, резчики и упаковщики.

Исследования условий труда проводились в течение 2008–2009 годов в рамках выполнения программ аттестации рабочих мест и производственного контроля. Полученные результаты оценивались в соответствии с существующими гигиеническими нормативными документами.

Изучение факторов производственной среды включало измерение общепринятыми методами концентраций основных химических соединений и бумажной пыли, поступающих в воздух рабочей зоны; уровней производственного шума; общей вибрации; искусственной освещенности рабочих мест; парамет-

ров микроклимата; оценку тяжести и напряженности трудовых процессов лиц основных технологических профессий.

Распределение рабочего времени в течение смены изучали методом хронометражных наблюдений, измеряя длительность основных и вспомогательных операций, производственных и непроизводственных отвлечений.

В дополнение к анализу отдельных факторов производственной среды и трудового процесса была проведена их комплексная оценка с целью установления степени вредности и опасности условий труда на основных рабочих местах. Данная работа была выполнена в соответствии с Р 2.2.2006–05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда». На изученных рабочих местах для каждого фактора были установлены класс и степень вредности, которые при суммировании и определяли итоговую картину. Если на рабочем месте имелось два и более вредных производственных факторов, то условия труда оценивались по более высокой степени вредности.

Результаты исследования и их о б с у ж д е н и е . На складе макулатуры и целлюлозы в холодный период года температура воздуха в целом составляла от 12,5°C в районе сортировки сырья до 14,0°C у транспортеров подачи, что было ниже допустимых величин. При этом относительная влажность соответствовала 70–75%, а подвижность воздуха 0,1–0,2 м/с, что свидетельствовало о наличии охлаждающего микроклимата. Освещенность рабочих поверхностей была крайне низкой и составляла от 15 лк у транспортеров подачи до 40 лк на площадке выгрузки сырья, что было значительно ниже допустимых величин. Уровни производственного шума при работе автопогрузчиков соответствовали 85–90 дБА, превышая предельно допустимые уровни (ПДУ) на 5–10 дБА. Содержание бумажной пыли превышало предельно допустимую концентрацию (ПДК) почти в 2 раза и составляло величину от 11,8 мг/м<sup>3</sup> до 12,5 мг/м<sup>3</sup> на площадке выгрузки сырья из вагонов. Концентрации таких химических соединений, которые способны поступать в воздух рабочей зоны при работе дизельных двигателей автопогрузчиков и грузовых автомобилей (углеводороды, диоксид серы, оксиды азота, оксид углерода) определялись в пределах своих ПДК.

В размольно-подготовительном цехе параметры микроклимата варьировали в широких пределах. Так, температура воздуха составляла от 14°C у гидроразбивателей до 18–20°C – у термодисперсионной установки и на площадке у сгустителей, что также было ниже допустимых величин на 2–4°C. Величины относительной влажности воздуха колебались от 50% у мельниц до 75–80% у гидроразбивателей. Подвижность воздуха в целом была невысокой и составляла 0,1–0,2 м/с, что соответствовало ПДУ. На центральном пульте уп-

равления РПЦ температура воздуха составляла 20 °С при относительной влажности 55% и подвижности воздушных масс 0,1 м/с. Освещенность рабочих поверхностей у гидроразбивателей, сгустителей, на щитах управления мельницами и термодисперсионной установкой была ниже нормативных значений на 30–55 лк. На рабочих столах и шкалах приборов центрального пульта управления освещенность составляла 90–100 лк, что было ниже нормативных значений на 100–110 лк. Уровни производственного шума превышали ПДУ на большинстве рабочих мест на 4–12 дБА, составив: у гидроразбивателей – 84–86 дБА; у фиберайзеров – 88–92 дБА; у сгустителей – 84–86 дБА, у термодисперсионной установки – 82–84 дБА. Однако наиболее высокие величины данного фактора имели место на площадке у мельниц – 94–98 дБА, что значительно превышало ПДУ. На центральном пульте управления РПЦ также имело место превышение нормы на 2–3 дБА. Концентрации как бумажной пыли, так и отдельных химических веществ (фурфурол, аммиак, силикат кальция, сероводород, сернистые соединения и т. п.) не выходили за пределы своих ПДК на всех обследованных рабочих местах.

На участке приготовления химикатов параметры микроклимата в целом соответствовали предъявляемым требованиям, однако температура воздуха на центральном пульте управления была выше нормы на 6–8°C и составляла величину 25–27°C, причем индекс тепловой нагрузки среды (ТНС-индекс) соответствовал допустимой величине. В то же время у узлов приготовления крахмала и канифолиного клея данный фактор был ниже нормы на 4–6°C, составив 15°C и 18°C соответственно. Освещенность рабочих мест была ниже нормы на 30–150 лк на подавляющем большинстве рабочих мест центрального пульта управления, склада латекса и склада глинозема. Уровни производственного шума превышали ПДУ на 8–13 дБА на большинстве рабочих мест, составив от 68 дБА на центральном пульте управления до 93 дБА у сортировок 2-ой ступени. Концентрации вредных химических веществ и пыли на всех обследованных рабочих местах находилось в пределах своих ПДК.

В картоноделательном цехе параметры микроклимата определялись особенностями технологического процесса. Так, температура воздуха у сушильной части картоноделательной машины (КДМ) составляла 24–28°C при относительной влажности 85% и скорости движения воздуха 0,2 м/с, что не соответствовало допустимым величинам. На участке продольно-резательных станков температура воздуха была 18°C, а на участке упаковки 17°C. Относительная влажность имела наиболее высокие значения у сеточной и пресовой частей КДМ – 88–94%, что связано с использованием большого количества воды при формировании картонного полотна. Подвижность воздуха в целом по цеху составляла от 0,2 м/с у пресовой части до 0,3 м/с на участке резки картона. Освещенность рабочих мест находилась в интервале от 180 лк у пресовой части до 240 лк на участке продольно-резатель-

ных станков. Уровень шума достигал 88 дБА у мокрой части КДМ и 89 дБА у сушильных барабанов, что значительно превышало ПДУ. Содержание бумажной пыли имело наиболее высокие величины на площадке у продольно-резательного станка – 18,6 мг/м<sup>3</sup>; у сушильных барабанов – 16,5 мг/м<sup>3</sup>, у резательной машины по изготовлению гильз – 11,4 мг/м<sup>3</sup>, что превышало ПДК в 2–3 раза. Концентрации масляного аэрозоля не превышали предельно допустимой концентрации.

Тяжесть и напряженность трудового процесса лиц основных технологических профессий всех вышеперечисленных цехов соответствовала допустимому классу.

**З а к л ю ч е н и е .** На основании результатов проведенных санитарно-гигиенических исследований, условия труда в цехах по изготовлению картона из макулатуры на ОАО СПб КПК следует отнести к вредным. В соответствии с «Руководством по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда» (Р 2.2.2006–05), на всех изученных рабочих местах отсутствовали условия труда не только 1-го, но и 2-го класса – оптимальные и допустимые соответственно. К 3-му классу 1-й и 2-й степеней условия труда лиц всех изученных профессий были отнесены на основании существенного превышения ПДК и ПДУ изученных факторов производственной среды и трудового процесса.

#### С в е д е н и я о б а в т о р а х :

Фигуровский Андрей Павлович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей, военной, радиационной гигиены и медицинской экологии ГОУ ВПО СПб ГМА им. И.И. Мечникова. Тел. раб. 8 (812) 543-17-55, E-mail: apf1959@yandex.ru

Мозжухина Наталья Александровна кандидат медицинских наук, доцент кафедры профилактической медицины ГОУ ВПО СПб ГМА им. И.И. Мечникова. Тел. раб. 8 (812) 543-17-47, E-mail: nataposh@mail.ru

Аликбаева Лилия Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей, военной, радиационной гигиены и медицинской экологии ГОУ ВПО СПб ГМА им. И.И. Мечникова. Тел. раб. 8 (812) 543-94-10, E-mail: alikbaeva@mail.ru

Хомуло Дмитрий Павлович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры военной и экстремальной медицины ГОУ ВПО СПб ГМА им. И.И. Мечникова. Тел. раб. 8 (812) 543-92-68, E-mail: nataposh@mail.ru

Ермолаев-Маковский Михаил Александрович – аспирант кафедры общей, военной, радиационной гигиены и медицинской экологии ГОУ ВПО СПб ГМА им. И.И. Мечникова. Тел. раб. 8 (812) 543-17-55, E-mail: spbgmagigiena@mail.ru

#### I n f o r m a t i o n a b o u t a u t h o r s :

Figurovsky Andrei Pavlovich – candidate of medical sciences, associate professor of general, military, radiation hygiene and medical ecology department of Mechnikov St.-Petersburg State Medical Academy. Office tel.8 (812) 543-17-55, E-mail: apf1959@yandex.ru

Mozzhukhina Natalia Alexandrovna – candidate of medical sciences, associate professor of department of preventive medicine of Mechnikov St.-Petersburg State Medical Academy. Office tel. 8 (812) 543-17-47, E-mail: nataposh@mail.ru

Alikbaeva Lilia Anatolievna. – doctor of medicine, head of general, military, radiation hygiene and medical ecology department of Mechnikov St.-Petersburg State Medical Academy. Office tel. 8 (812) 543-94-10, E-mail: alikbaeva@mail.ru

Khomulo Dmitri Pavlovich – candidate of medical sciences, associate professor of military and extreme medicine of Mechnikov St.-Petersburg State Medical Academy. Office tel. 8 (812) 543-92-68, E-mail: nataposh@mail.ru

Ermolaev-Makovskii Mikhail Alexandrovich – post-graduate research student, military, radiation hygiene and medical ecology department of Mechnikov St.-Petersburg State Medical Academy. Office tel 8 (812) 543-17-55, E-mail: spbgmagigiena@mail.ru

Особо следует отметить, что для преимущественного большинства рабочих мест имело место суммирование классов условий труда по нескольким факторам, что свидетельствует об их комплексном влиянии на организм работающих.

С целью оптимизации факторов производственной среды, совместно со специалистами отдела охраны труда и промышленной безопасности, был разработан комплекс организационных, технологических и медицинских мероприятий, выполнение которых позволит уменьшить вредное воздействие неблагоприятных условий труда на работающих.

#### Список литературы

1. Дулькин Д.А. Мировые тенденции в развитии техники и технологии переработки макулатуры / Д.А. Дулькин, И.Н. Ковернинский, В.И. Комаров, В.А. Спиридонов. – Архангельск: Изд-во АГТУ, 2002. – 108 с.

2. Смайлова Л.Ф. Зависимость между концентрацией пыли и микрофлорой воздуха в цехе по производству гофрокартона / Смайлова Л.Ф. // Бюллетень Научного Совета «Медико-экологические проблемы работающих». – 2006. – № 3. – С. 44–48.

3. Hubbe M.A. Minimizing the environmental impact of the papermaking process. / Hubbe M.A. // Proceedings of the 2<sup>nd</sup> IP-EC Conference. – Tianjin, China, 2008. – Book A. – P. 47–40.

4. Hubbe M.A., Rojas O.J. The paradox of papermaking // Chem. Eng. Education. – 2008. – Vol. 39. – № 2. – P. 146–155.

5. Pultz H.J. Recyclability of paper and board products // International Paperworld IPW. – 2007. – № 4. – P. 37–43.

УДК 614.31:636/638-77-07:613.281:613.1+574

© Г.М. Исраилова, С.Т. Эшмурадова, И.Э. Тураев, 2010

© G.M. Israilova, S.T. Eshmuradova, I.E. Turaev, 2010

## ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА ЗАГРЯЗНЕНИЯ МЯСОМОЛОЧНОЙ ПРОДУКЦИИ, ПРОИЗВОДИМОЙ В УСЛОВИЯХ МАЛОВОДЬЯ

Г.М. Исраилова, С. Т. Эшмурадова, И.Э. Тураев

Ташкентский институт усовершенствования врачей, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Исраилова Г.М., Эшмурадова С.Т., Тураев И.Э. Гигиеническая оценка факторов риска загрязнения мясомолочной продукции, производимой в условиях маловодья // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 41–43.

Ташкентский институт усовершенствования врачей Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, 700007, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Паркентская, д. 51, тел.: 8 (371) 268-17-10, 8 (371) 268-23-08, факс 8 (371) 268-17-10. E-mail: Gulidal968@mail.ru, или zda\_medic@mail.ru.

**Резюме:** Для сравнительного анализа качества, пищевой и биологической ценности мясомолочной продукции в зависимости от условий их производства потенциальные районы животноводства были разделены на 3 зоны. Изучение гигиенических критериев кормовых культур, воды для животных, а также некоторых показателей пищевой и биологической ценности мясомолочной продукции, получаемых в хозяйствах, показывает, что необходимо обратить внимание специалистов на критерии безопасности и на пищевую и биологическую ценность продукции, получаемой в условиях маловодья.

**Ключевые слова:** безопасность; молоко; мясо; гигиена питания; санитарный надзор; животноводство; гигиенические исследования.

Israilova G.M., Eshmuradova S.T., Turaev I.E. Hygienic evaluation of risk factors of contamination of dairy and meat products manufactured under water shortage conditions // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 41–43.

Tashkent Institute of Post Graduate Medical Education The Ministry of Health of The Republic of Uzbekistan, 700007, Republic of Uzbekistan, Tashkent, Parkentskaya St, 51, Tel.: 8(371)268-17-10, 8(371)268-23-08, Fax.: 8(371)268-17-10. E-mail: Gulidal968@mail.ru, или zda\_medic@mail.ru.

**Summary:** Potential areas on livestock farms have been divided into 3 zones depending on conditions of their manufacture for future comparative analysis of quality, food and biological value of the products from meat and milk, are producible in shallowness environment. Study of forage crops, waters for animals, as well as indicators for food and biological value of the products from meat and milk had generated a need for experts to draw attention to criteria of safety and on food and biological value of production are producible in shallowness environment.

**Keywords:** safety; milk; meat; hygiene of nutrition; sanitary inspection; stock raising; hygienic study.

Установлено, что в процессе геохимического круговорота в растениях накапливается свинец, олово, мышьяк, железо, медь, марганец [1, 2, 3]. При внесении органических удобрений в почву уровень содержания свинца, ртути, марганца повышается не только за счет их добавления, но и за счет активизации жизнедеятельности определенных микроорганизмов, что может отразиться на качестве и безопасности мясомолочной продукции [4, 5]. В литературе имеются многочисленные данные отечественных и зарубежных исследователей, посвященных ветеринарно-санитарным, агротехнологическим проблемам животноводства [5, 6] и гигиеническим вопросам мясомолочной продукции [6] в различных условиях. В этой связи острой проблемой длительной засухи в животноводческих зонах Узбекистана и отсутствием данных, которые характеризовали бы пищевую и биологическую ценность, а также гигиенические показатели безопасности мясомолочной продукции во всей цепи движения продукции «от фермы до стола» в условиях маловодья, как в отечественной, так и зарубежной литературе не удалось найти.

**Цель исследования.** Изыскание способов сохранения пищевой, биологической ценности и безопасности мясомолочной продукции в цепи «от фермы до стола» в условиях маловодья.

**Материал и методы исследования.** Для сравнительного анализа качества, пищевой и биологической ценности мясомолочной продукции в зависимости от условий их производства потенциальные районы животноводства были разделены на 3 зоны:

I-я зона – Ташкентский район Ташкентской области – независимая от маловодья сельскохозяйственная зона (контроль); II-я зона – Мирзачульский район Сырдарьинской области – подверженная засухе сельскохозяйственная зона с сравнительно экологически благополучными условиями животноводства; III-я зона – Амударьинский район Республики Каракалпакстан – подверженная засухе сельскохозяйственная зона с экологически неблагоприятными условиями земледелия, водопользования и животноводства.

В каждой наблюдаемой зоне были отобраны следующие варианты кормовых полей: I вариант – севооборот сельскохозяйственных культур без хлопчатника, за полный цикл посева 70–80 т/га органического удобрения (навоза); II вариант (поля севооборота с хлопчатником) – при посеве непосредственно в рядки 6–7 кг/га  $P_2O_5$  и за период вегетации  $P_{50}O_{50}$ ; III вариант – комбинированное удобрение  $P_2O_5$  6–7 кг/га +  $P_{50}O_{50}$  + 10 т/га навоза по общепринятой технологии [6].

Результаты исследования и их обсуждение. Технология возделывания, система мелиорации во всех исследуемых кормовых полях соответствовали общепринятым требованиям для каждого вида культуры. Перед посевом и каждой серией отбора продуктов на исследование качества проводилась оценка фоновых показателей почвы и поливных вод на содержание нитратов, солей тяжелых металлов и мышьяка по стандартизированным методам. Содержание солей тяжелых металлов, мышьяка в почве, воде, содержание аскорбиновой кислоты, тиамина и рибофлавина в мясомолочной продукции определяли стандартизированными методами [7].

Как показали результаты исследований, фоновые показатели почвы по содержанию нитратов, солей тяжелых металлов и мышьяка по зонам наблюдений несколько отличались. Наибольшая концентрация нитратов перед посевом выявлена на полях ротации с комбинированным удобрением во всех зонах наблюдений, наибольшая из них в III зоне (69,0–72,0 мг/кг). В динамике возделывания сельскохозяйственных продуктов накопление нитратов в почве или их снижение зависело от вида возделываемой кормовой культуры. Так, на полях выращивания клевера к моменту уборки, содержание нитратов в почве было выше фонового, по другим видам культур происходило достоверное его снижение во всех наблюдаемых зонах. Повышение уровня нитратов в этом случае в почве контрольных полей (I вариант) и полей севооборота с хлопчатником (II вариант) было идентичным. Уровень нитратов за 2007–2008 годы составил 20,0–21,3% от фонового и 15,2–17,3%, соответственно, в полях комбинированного удобрения – 40 и 38%, соответственно.

Фоновые показатели содержания солей тяжелых металлов и мышьяка в почве (кроме меди) на 40–50% оказались выше в III зоне наблюдения, по сравнению с I и II зонами. Наименьшая их концентрация выявлена в исследуемых полях II зоны.

В динамике возделывания культур изменение концентрации солей тяжелых металлов в почве в зависимости от вида культуры происходило по-разному. Так, содержание меди в динамике возделывания кукурузы снижалось ( $p > 0,05$ ). Содержание цинка в почве уменьшалось к моменту уборки во всех вариантах агротехнических приемов в I – II зоне. В III зоне отмечалось снижение содержания цинка в полях возделывания кормовых культур во всех вариантах земледелия. В кормовой продукции, в сравнении с предельно допустимой концентрацией (ПДК), превышение содержания солей тяжелых металлов в почве выявлено только в III зоне по свинцу (на 35–40%). По сравнению с нормами, содержание кадмия в почве I – III вариантов полей превышает в 1,5 раза, II варианта – в 2 раза.

Одной из особенностей животноводства в условиях маловодья, по данным наших наблюдений, является замена воды из открытых водоемов на шахтные

(колодезные) воды, используемые в качестве питьевой воды для животных.

Содержание нитратов, солей тяжелых металлов и мышьяка в шахтных (колодезных) водах было нестабильным и колебалось в зависимости от сезонов исследований и состояния полноводья. Вместе с тем, отмечено достоверно высокое содержание нитратов, свинца и кадмия в водах III зоны наблюдений в зимне-весенний период. Содержание свинца, кадмия и мышьяка в подземных водах III зоны превышает данные показатели в 2 раза, по сравнению с подземными водами I и II зоны.

Анализ содержания нитратов и солей тяжелых металлов в образцах мясомолочной продукции, производимой в различных условиях, показывает более высокую концентрацию свинца и кадмия в говядине и баранине, производимых в III зоне, по сравнению с I и II зоной в 1,5 раза. Концентрация свинца и кадмия в печени и почках крупного рогатого скота III зоны в 2 раза выше, чем аналогичный показатель I и II зоны, и находится на уровне верхнего предела норм, установленных гигиеническими нормативами [7].

По содержанию солей тяжелых металлов в молоке выявлено отсутствие достоверной разницы в их содержании, как между зонами наблюдений, так и с их допустимыми нормами. Однако, в показателях пищевой и биологической ценности, как в молочной, так и в мясной продукции, имеются достоверные отличия, в зависимости от условий земледелия и загрязненности питьевых вод для животных.

Так, жирность молока полученного в хозяйствах III зоны на 25–30% ниже показателей I и II зон. Содержание аскорбиновой кислоты, витаминов  $B_1$  и  $B_2$  в мясе и молоке, полученных в хозяйствах III зоны в 2 раза меньше по сравнению с показателями I и II зоны.

Таким образом, изучение гигиенических критериев кормовых культур, воды для животных, а также некоторых показателей пищевой и биологической ценности мясомолочной продукции, получаемых в хозяйствах показывает, что необходимо обратить внимание специалистов на критерии безопасности и на пищевую и биологическую ценность продукции, получаемой в условиях маловодья.

#### В ы в о д ы

1. Условия засухи и маловодья, связанные с процессом изменения климата, оказывают существенное воздействие на критерии безопасности мясной продукции, производимой в экологически неблагополучных условиях.

2. Мясные субпродукты, получаемые в условиях маловодья, на экологически неблагополучных зонах непригодны для пищевых целей.

3. Молочная продукция, получаемая в условиях маловодья, даже в экологически неблагополучных условиях земледелия, мало подвержена контаминации солями тяжелых металлов.

4. Мясная и молочная продукция, получаемая в условиях маловодья, в экологически неблагополуч-

ных зонах, не обладает достаточной пищевой и биологической ценностью.

#### Список литературы

1. Иванова Т.Н. Содержание токсических элементов в некоторых видах растений / Т.Н. Иванова, Д.А. Павловская, В.М. Кузьмин // Гигиена и санитария. – 1997. – № 1. – С. 22–25.
2. Истомин А.В. Гигиенические аспекты безопасного применения агрохимикатов / А.В. Истомин, Т.В. Юдина, Н.И. Николаева, Р.С. Хамидулин // Вопросы питания. – 1999. – № 4. – С. 41–44.
3. Мудрый И.В. Гигиеническая оценка химического загрязнения почвы и качества сельскохозяйственных культур в условиях орошения сточными водами / И.В. Мудрый // Гигиена и санитария. – 1997. – № 5. – С. 9.

#### Сведения об авторах:

Исраилова Гулида Маратовна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры «Гигиена» Ташкентского института усовершенствования врачей, тел.: 8 (371) 268-17-10, 8 (371) 268-23-08, факс: 8 (371) 268-17-10, e-mail: Gulida968@mail.ru

Эшмурадова Сабоат Турсуновна – соискатель кафедры «Гигиена» Ташкентского института усовершенствования врачей, тел.: 8 (371) 268-17-10, 8 (371) 268-23-08, факс: 8 (371) 268-17-10.

Тураев Илхом Эшмурадович – соискатель кафедры «Гигиена» Ташкентского института усовершенствования врачей, тел.: 8 (371) 268-17-10, 8 (371) 268-23-08, факс: 8 (371) 268-17-10.

#### Information about the authors:

Israilova Gulida Maratovna – The candidate of medical sciences, the senior teacher of chair «Hygiene» of the Tashkent Institute of Post Graduate Medical Education The Ministry of Health of The Republic of Uzbekistan, Tel.: 8(371)268-17-10, 8(371)268-23-08, Fax: 8(371)268-17-10.

Eshmuradova Sabot Tursunovna – The competitor of chair «Hygiene» of the Tashkent Institute of Post Graduate Medical Education The Ministry of Health of The Republic of Uzbekistan Tel.: 8(371)268-17-10, 8(371)268-23-08.

Turaev Ilhom Eshmuradovich – The competitor of chair «Hygiene» of the Tashkent Institute of Post Graduate Medical Education The Ministry of Health of The Republic of Uzbekistan, Tel.: 8(371)268-17-10, 8(371)268-23-08.

УДК 615.963.95:613

© М.А. Хамракулова, 2010

© М.А. Khamrakulova, 2010

## НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В ПЕЧЕНИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПЕСТИЦИДА ДЕЦИС И КОРРЕКЦИЯ ИХ ВВЕДЕНИЕМ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

**М.А. Хамракулова**

*Научно-исследовательский институт санитарии, гигиены и профзаболеваний Минздрава Республики Узбекистан, г. Ташкент*

Хамракулова М.А. Нарушения углеводно-энергетического обмена в печени под влиянием пестицида децис и коррекция их введением биологически активных веществ // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 43–46.

Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан «Научно-исследовательский институт санитарии, гигиены и профзаболеваний» (НИИ СГПЗ МЗ РУз), 700056, Ташкент, ул. Олтин – тепа, д. 325, телефон: 8-371-266-69-52, факс: 8-371-266-47-36, E-mail: gigiena777@mail.ru

**Резюме:** При многократном воздействии пестицида дециса на белых крыс в дозе 4,12 мг/кг в условиях высокой температуры воздуха выявлены нарушения углеводно-энергетического обмена, выражающиеся в накоплении пировиноградной и молочной кислот, угнетении активности ферментов дегидрогеназы (ГДГ, СДГ, МГД) и цитохромоксидазы, снижении скорости тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях печени. Введение животным комплекса биоактиваторов вызывало нормализацию показателей углеводно-энергетического обмена.

**Ключевые слова:** пестицид децис, токсикология, механизм углеводно-энергетического обмена, коррекция, биологически активные вещества, высокая температура.

Khamrakulova M.A. Carbohydrate-energy metabolism disorders in the liver under the influence of decys pesticide and their correction by introduction of biologically active substances // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 43–46.

Research scientific institute of sanitation, hygiene and predeceases Ministry of health Republic of Uzbekistan, 700056, Tashkent, Oltin-tepa str., 325, tel: 8-371-266-69-52, fax: 8-371-266-47-36, E-mail: gigiena777@mail.ru

**S u m m a r y :** The influence of pesticide decys much times to white rats in dose 4,12 mg/kg in conditions high temperature of air discovered disorders of carbohydrate-energy exchange, expressing in pyruvic and lactic acid, depression of activity ferments degidrogenas (GDG, SDG, MGD) and sitochromoxydas and reduce intensivity of tissue breathing and oxidative phosphorylation in liver. Introduction complex of biologically active substance promotes correction of metabolic processes for carbogdyrate-energetic metabolism

**Key words:** pesticide decys; toxicology; mechanism of carbohydrate energetic metabolism; correction; biologically active substance; high temperature.



Из различных химических соединений, применяемых в борьбе с вредителями сельскохозяйственных культур, наиболее широкое применение настоящее время получили пестициды группы пиретроидов. Как известно, в Узбекистане низкое применение инсектицидов против вредителей растений, в том числе хлопчатника, проводится в жаркий летний период года.

Ряд исследователей доказали, что пестициды группы пиретроидов вызывают нарушение биохимических процессов в печени [7, 8, 9]. Однако механизм этого нарушения, в частности, влияние пестицида дециса в условиях высокой температуры воздуха на энергетический аппарат митохондрий, до настоящего времени окончательно не выявлен.

**Цель исследования.** Изучение механизма влияния пестицида децис при многократном внутрижелудочном введении в условиях высокой температуры воздуха на углеводно-энергетический метаболизм в митохондриях печени и регуляции биохимических реакций введением комплекса биологически активных веществ.

**Материал и методы исследования.** Опыты проведены на 44 крысах-самцах массой 140–160 г содержавшихся на обычном рационе вивария. Животные были разбиты на 2 опытные и 2 контрольные группы.

1 – ая опытная группа крыс находилась в условиях высокой температуры воздуха ( $38,3 \pm 2,3^\circ \text{C}$ ) 60 дней по 4 часа, в течение которых животных ежедневно затравляли пестицидом децис внутрижелудочно в дозе 4,12 мг/кг (1/20 ЛД<sub>50</sub>).

2 – ая опытная группа животных также находилась в условиях высокой температуры, затравлялась пестицидом и дополнительно получала комплекс биологических активных веществ: пангамат кальция (5 мг/кг), липоевая кислота (5 мг/кг), оротат калия (25 мг/кг), отвары плодов шиповника и корня солодки (по 10 г. на 200 мл воды).

Две контрольные группы животных находились соответственно в условиях обычной ( $22,4 \pm 2,5^\circ \text{C}$ ) и высокой температуры ( $38,3 \pm 2,3^\circ \text{C}$ ).

Животных всех групп забивали на 30 и 60 день опытов для проведения биохимических исследований.

В тканях печени и цельной крови животных определяли содержание молочной и пировиноградной кислот [2], в митохондриях печени определяли активность дыхательных ферментов цитохромоксидазы (ЦХО) [1], глутаматдегидрогеназы (ГДГ) [3], сукцинатдегидрогеназы (СДГ) [4], малатдегидрогеназы (МДГ) [5]. Митохондрии из печени выделяли методом дифференциального центрифугирования в 0,25 М растворе сахарозы, содержащей 1 мМ ЭДТА, РН 7,4, тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование определяли с использованием субстратов сукцината и  $\alpha$  – кетоглутаровой кислоты [6]. Величину дыхательного контроля и отношение АДФ/О рассчитывали по Чансу Вильямсу. Скорость дыхания ми-

тохондрий выражали в микроатомах кислорода в 1 мин. (мк АО<sub>2</sub> /мин).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Исследования показали, что в контрольной группе животных находившихся в условиях высокой температуры воздуха  $38^\circ \text{C}$ , активность дыхательных ферментов ГДГ, СДГ, МДГ и ЦХО в митохондриях печени соответственно снизилась на 77,5; 92,0; 84,4; 77,5%, по сравнению с контролем, при оптимальной температуре воздуха  $22^\circ \text{C}$ , в результате чего происходило накопление метаболитов анаэробного гликолиза в крови и печени. Содержание молочной кислоты в крови составило  $4,18 \pm 0,14$  ммоль/л, в печени  $4,27 \pm 0,17$  ммоль/г против показателей в контрольной группе при  $22^\circ \text{C}$  ( $3,76 \pm 0,10$ ;  $3,88 \pm 0,10$ ), уровень пировиноградной кислоты соответственно составлял  $135,0 \pm 9,25$  мкмоль/л и  $187,5 \pm 15,8$  мкмоль/г, в то время как в контрольной группе уровень пировиноградной кислоты был равен  $116,7 \pm 6,53$  мкмоль/л и  $129,5 \pm 11,04$  мкмоль/г.

Следовательно, в условиях высокой температуры воздуха снижается интенсивность переноса электронов через дыхательные цепи и окислительное фосфорилирование субстратов сукцината и  $\alpha$  – кетоглутаровой кислоты в митохондриях печени.

При многократном внутрижелудочном отравлении крыс децисом в условиях высокой температуры воздуха содержание молочной кислоты в крови на 30 и 60 день затравки повышалось до 112–107%, а уровень пировиноградной кислоты достоверно увеличивался до 162%. Аналогичные явления наблюдались и в печени.

Существенные изменения наблюдались в содержании субстратов печени, которые достоверно возросли при  $38^\circ \text{C}$ , в сравнении с данными, полученными в контрольной группе уровень пировиноградной кислоты в печени увеличивался до 142,5% на 60 день и на 134,6% на 30 день. Активность дегидрогеназ – ГДГ, СДГ, МДГ – также повышалась, а дыхательного фермента ЦХО – достоверно снижалась (табл. 1) на всех сроках исследования: на 30 день исследования содержание молочной кислоты увеличивалось до 11% в крови и на 14% в печени.

Сопоставление результатов изучения ферментов с данными по содержанию субстратов биоэнергетики показало, что при многократном введении дециса нарушения функционального состояния митохондрий печени проявляются угнетением активности ферментов цикла трикарбоновых кислот, в результате чего наблюдается накопление пировиноградной и молочной кислот в крови и печени.

При применении комплекса биологически активных веществ, состоящего из пангамата кальция, липоевой кислоты, оротата калия, отваров плодов шиповника и корня солодки наблюдалось повышение активности окислительно-восстановительных ферментов и снижение уровня молочной и пировиноградной кислот в исследуемых биосредах.

Результаты исследования показали, что в контрольной группе животных, находящихся в условиях

Таблица 1

Показатели углеводно – энергетического обмена в печени и крови в условиях высокой температуры воздуха

Дни Иссл.	Группы	Молочная кислота	Пировиноградная кислота	Активность ферментов			
		Печень	Печень	ГДГ	СДГ	МДГ	ЦХО
30–60	Контроль – 38° С	4,27 ± 0,17*	187,5 ± 15,8*	15,47 ± 0,84*	87,5 ± 3,41	49,8 ± 3,51	1,38 ± 0,07**
	Контроль – 22° С	3,88 ± 0,10	129,5 ± 11,01	19,86 ± 1,88	95,35 ± 11,15	59,0 ± 2,95	1,78 ± 0,11
30	Децис	4,70 ± 0,16**	267,0 ± 13,6**	12,31 ± 0,89*	69,5 ± 6,58 *	32,93 ± 1,96 ***	0,65 ± 0,05***
	Децис + биоактиваторы	4,51 ± 0,12	157,3 ± 13,8	14,1 ± 0,85	84,0 ± 3,35	41,27 ± 3,00	0,87 ± 0,09
60	Децис	4,85 ± 0,11**	252,3 ± 13,7**	11,8 ± 0,51 **	69,25 ± 1,87**	35,58 ± 2,62*	0,73 ± 0,053***
	Децис+ биоактиваторы	4,61 ± 0,19	209,4 ± 14,0	13,43 ± 1,49	76,2 ± 6,42	39,68 ± 3,82	0,82 ± 0,08

Примечание. Р-рассчитано по отношению к контролю в условиях высокой температуры воздуха. Достоверность: \*Р < 0,05; \*\*Р < 0,02–0,01; \*\*\*Р < 0,002–0,001.

Таблица 2

Показатели интенсивности тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях печени при многократном отравлении животных пестицидом децис в условиях высокой температуры

Дни иссл.	Группы	V2	V3	V4	ДК	АДФ/О
α – кетоглутаровая кислота						
30–60 день	Контроль-38	17,8 ± 0,66 *	26,2 ± 2,13	15,0 ± 1,02 ***	1,74 ± 0,27	1,69 ± 0,11 **
	Контроль-22	24,2 ± 2,59	32,2 ± 3,15	24,4 ± 1,74	1,46 ± 0,1811	2,43 ± 0,21
30 день	Децис	10,2 ± 0,86**	19,2 ± 1,88	11,0 ± 1,14	1,93 ± 0,13	1,06 ± 0,05
	Децис+ биоактиваторы	14,10 ± 0,92	28,0 ± 1,70	13,4 ± 0,77	2,16 ± 0,19	1,32 ± 0,10
60 день	Децис	11,2 ± 0,73	21,2 ± 0,58	11,2 ± 0,58	1,90 ± 0,06	0,99 ± 0,05
	Децис+ биоактиваторы	13,4 ± 1,30	27,2 ± 1,28	13,2 ± 1,39	2,34 ± 0,08	1,21 ± 0,11
Сукцинат						
30–60 день	Контроль-38	23,0 ± 1,09	28,0 ± 1,58 *	18,4 ± 1,50	1,53 ± 0,21	1,64 ± 0,15***
	Контроль-22°	24,6 ± 2,65	34,2 ± 2,35	23,8 ± 1,93	1,59 ± 0,27	2,73 ± 0,08
30 день	Децис	18,2 ± 1,24	22,2 ± 1,68	12,0 ± 1,14	2,20 ± 0,26	1,07 ± 0,15
	Децис+ биоактиваторы	20,6 ± 1,36	22,8 ± 1,98	15,8 ± 1,60	1,54 ± 0,14	1,34 ± 0,16
60 день	Децис	17,8 ± 1,43	22,8 ± 1,71	11,0 ± 0,70	2,33 ± 0,12	1,02 ± 0,13
	Децис+ биоактиваторы	21,4 ± 1,56	23,6 ± 1,36	14,4 ± 1,36	1,72 ± 0,09	1,32 ± 0,13

Примечание. Р – рассчитано по отношению к контролю – 38°С. Достоверность: \* – Р < 0,05; \*\* – Р < 0,02–0,01; \*\*\* – Р < 0,002–0,001.

температуры 38° С, интенсивность тканевого дыхания в митохондриях печени (V<sub>2</sub>) при использовании субстрата α – кетоглутаровой кислоты снижалась до 73,6%, скорость фосфорилирования АДФ (V<sub>3</sub>) на 81,4%, после истощения АДФ до 61,5% и повышения дыхательного контроля (ДК) до 119%, а скопление АДФ по отношению потребляемому кислороду АДФ уменьшалось до 69,5%, по сравнению с данными, полученными у контрольных животных, находившихся при температуре 22° С.

Результаты изучения дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях печени при воздействии дециса в условиях высокой температуры воздуха приведены в таблице 2. При интоксикации пестицидом скорость дыхания митохондрий в состояниях V2, V3 и V4 при использовании в качестве суб-

страта α – кетоглутаровой кислоты, снижалось. Дыхательный контроль при интоксикации находился в пределах физиологических колебаний или незначительно повышался. При этом наблюдалось достоверное снижение коэффициента АДФ/О на всех сроках исследования окислительного фосфорилирования в митохондриях печени. В этих условиях отмечено также снижение времени его фосфорилирования и уменьшение коэффициента АДФ/О при использовании в качестве субстрата α – кетоглутаровой кислоты.

В течение 60 дней заправки при использовании в качестве субстрата сукцината наблюдалось достоверное снижение скорости дыхания митохондрий и угнетение интенсивности фосфорилирования АДФ, что привело к появлению дыхательного контроля в митохондриях. Кроме того, наблюдалось уменьшение скорости дыхания после истощения АДФ и количества

потребляемого на фосфорилирование кислорода, что обусловило снижение коэффициента АДФ/О. Скорость дыхания до добавления АДФ после ее израсходования снижалась. Это свидетельствует о том, что пестицид влияет на энергетические процессы ингибированием транспорта электронов.

Таким образом, исследование митохондрий печени выявило воздействие дециса в токсической дозе на функциональную систему окислительного фосфорилирования, которое проявлялось уменьшением степени дыхания, окислительного фосфорилирования субстратов цикла трикарбоновых кислот –  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты и сукцината.

Полученные данные позволяют предположить, что при интоксикации децисом изменяется количество эндогенных субстратов на фоне сдвига в активности дыхания и окислительного фосфорилирования.

У затравленных децисом крыс при введении комплекса биологически активных веществ наблюдалось повышение дыхания в митохондриях печени и активация дыхательных ферментов, в результате чего значение дыхательного контроля и отношения АДФ/О при использовании субстрата  $\alpha$  – кетоглутаровой кислоты и сукцината оказались близкими к норме. Это свидетельствует об активации эффекта влияния комплекса биоактиваторов на интенсивность дыхания и фосфорилирования в митохондриях печени крыс.

Таким образом, применение комплекса биологически активных веществ при многократном отравлении пестицидом децисом в значительной мере уменьшает токсическое воздействие пестицида, что способствует активации ферментов цикла трикарбоновых кислот (дегидрогеназ – ГДГ, МДГ, СДГ, ЦХО), процесса дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях печени, обеспечивает нормализацию содержания молочной и пировиноградной кислот.

#### В ы в о д ы

1. При многократном воздействии пестицида дециса на организм белых крыс в дозе 4,12 мг/кг в условиях высокой температуры воздуха наблюдаются нарушения углеводно-энергетического обмена, выражающиеся накоплением конечных продуктов анаэробного гликолиза – пировиноградной и молочной кислот вследствие ингибирования активности ферментов дегидрогеназ (ГДГ, СДГ, МДГ) и

дыхательного фермента ЦХО, угнетением интенсивности тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях печени.

2. Введение комплекса БАВ (пангамата кальция, липовой кислоты, ората калия, отваров плодов шиповника и корня солодки) корректирует показатели углеводно-энергетического обмена, скорость тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования в печени отравленных децисом животных в условиях высокой температуры воздуха.

#### Список литературы


1. Кливченко Р.С. Определение активности цитохромксидазы // Современные методы в биохимии.– 1971.– С. 45–46.
2. Определение пировиноградной кислоты в крови, модифицированным методом Умбрайт // Биохимические методы исследования в клинике.– 1969.– С. 254–255.
3. Покровский А.А., Арчаков А.И., Герасимов А.М. Определение активности глутаматдегидрогеназы // Современные методы в биохимии.– 1968.– С. 43–44.
4. Садилов А.У., Хамракулова М.А., Искандарова Г.Т., Элинская О.Н., Садилов У.А. определение активности сукцинатдегидрогеназы в сыворотке крови и митохондриях. // Методические рекомендации. некоторые метаболических механизмы биоэнергетики и методы определения раннего выявления патологических процессов при интоксикации пестицидом децисом // Утв. Заместителем Министра Здравоохранения РУз, 2004 –С. 6–8.
5. Садыков А.У., Хамракулова М.А., Искандарова Г.Т., Элинская О.Н., Садилов У.А. определение активности малатдегидрогеназы. // Методические рекомендации некоторые метаболические механизмы биоэнергетики и методы определения раннего выявления патологических процессов при интоксикации пестицидом децисом // Утв. Заместителем Министра Здравоохранения РУз. 2004–С. 8–10.
6. Садилов А.У., Хамракулова М. А, Искандарова Г.Т. Методы определения окислительного фосфорилирования в токсикологии // Методические рекомендации, 1997 Утв. Минздравом Республики Узбекистан, 1997.
7. Хамракулова М.А. Особенности воздействия пестицида мезон на обмен веществ в ткани печени // Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана.– 2000.– № 1.– С. 102–104.
8. Meeker J., Barr D., Hauser R. Pyrethroid insecticide metabolites are associated with serum hormone levels in adult men // *Reprod* 2009. Apr; -P. 155–160.
9. Scollon E., Starr J., Godin S., De Vito M., Hughes M. In vitro metabolism of pyrethroid pesticides by rat and human hepatic microsomes and cytochrome p450 isoforms // *Drug metab dispos.* North Caroline 2009 Jan.–P. 221–228.

#### С в е д е н и я о б а в т о р е :

Хамракулова Мукаддас Аскарловна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ санитарии, гигиены и профзаболеваний Министерство здравоохранения Республики Узбекистан. Телефон: раб. 8-3712-266-69-52; моб.: 8-3712 (+99897-154-45-15); дом.: (8-371) 266-49-50, 99-897-154-45-15. E-mail: Hamrakulova@mail.ru

#### I n f o r m a t i o n a b o u t t h e a u t h o r :

Khamrakulova Muqaddas Asqarovna – candidate of medical sciences, elder scientist of RSI of sanitation, hygien and predeceases Ministry of health Republic of Uzbekistan, work tel: (8-371) 266-69-52 home tel: (8-371) 266-49-50, mobile phone 99-897-154-45-15 E-mail: Hamrakulova@mail.ru, Hamrakulova @inbox.ru



# НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ, ПРОФИЛАКТИКИ NEW TECHNOLOGIES, METHODS OF DIAGNOSTICS, TREATMENT AND PREVENTION IN PUBLIC HEALTH SERVICES

УДК 616.89:612.821.3:616.1

© В.И. Николаев, М.Д. Денисенко, 2010  
© V.I. Nikolaev, M.D. Denisenko, 2010

## ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО НАПРЯЖЕНИЯ И ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ У ЧЕЛОВЕКА ВО ВРЕМЯ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

**В.И. Николаев, М.Д. Денисенко**

*Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия*

*Николаев В.И., Денисенко М.Д. Особенности формирования эмоционального напряжения и изменения гемодинамики у человека во время психоэмоционального стресса // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 47–50.*

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская Государственная Медицинская Академия им. И.И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации» (ГОУВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова Росздрава). Россия, 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, Телефон: (812) 543-96-09 Факс: (812) 740-1524, E-mail: mechnik@gmail.com.

**Р е з ю м е :** Выявлены особенности формирования эмоционального напряжения, оценены изменения центральной гемодинамики у людей во время психоэмоционального стресса. Обследовано 186 здоровых волонтеров в возрасте от 19 до 25 лет обоего пола в исходном состоянии и в ситуации эмоционального напряжения. Изучена динамика эмоционального состояния (оценены показатели тревожности, агрессии, депрессии) и гемодинамических изменений (с помощью интегральной реографии тела). Полученные результаты свидетельствуют о том, что величина и направленность гемодинамического ответа зависят не только от выраженности развивающегося напряжения, но и от индивидуально-типологических особенностей организма человека.

**К л ю ч е в ы е с л о в а :** адаптация; психоэмоциональное напряжение; эмоциональная динамика; центральная гемодинамика; тип кровообращения; тревожность.

*Nikolaev V.I., Denisenko M.D. Special characteristics of emotional tension and hemodynamic change in man during psychoemotional stress // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 47–50.*

State Educational Establishment of Higher Professional Training «Mechnikov Saint-Petersburg State Medical Academy of the Federal Agency for Public Health and Social Development of the Russian Federation», 195067, St.- Petersburg, K-67, Piskarevsky prospect, 47, tel. (812) 543-96-09, fax: (812) 140-15-24, e-mail: mechnik@gmail.com; mechnik@westcall.net; www.mechnik.spb.ru

**S u m m a r y :** The peculiarities of the emotional tension formation were revealed and the changes of the central haemodynamics as a response to psychoemotional stress were assessed. 186 healthy volunteers (at the age of 19-25, male and female) were examined when they were calm and when they experienced the emotional stress. The dynamics of the emotional state (by assessing the indicators of anxiety, aggression, depression) and the changes of the haemodynamics (by using the integral reography of the body) were researched. The results of our experiment showed that the value and the focus of the haemodynamic processes depend not only on expression of the forming tension, but also on individual characteristics and peculiarities of the organism.

**К е у w o r d s :** adaptation; psychoemotional tension; emotional dynamics; central haemodynamics; type of the blood circulation; anxiety.

**П**остоянно возрастающая нагрузка на психоэмоциональный аппарат современного человека предъявляет чрезвычайные требования к системам адаптации и может приводить к перенапряжению регуляторных механизмов [8]. Характер ответ-

ных реакций организма зависит от физиологической активности нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой систем [7]. Механизмы развития общего адаптационного синдрома (ОАС) – неспецифической ответной реакции организма – одинаковы у различных

индивидов. Несмотря на общность типовых приспособительных реакций к неблагоприятным воздействиям, клинико-экспериментальные наблюдения показывают, что существуют группы людей, проявляющие определенную устойчивость к эмоциональному стрессу. Индивидуальность реакций зависит от многих факторов внешней и внутренней среды и, в первую очередь, от генетически обусловленных свойств систем адаптации, а также от психологических особенностей личности [1, 5].

В последнее время в современной литературе вводится понятие так называемой «негативной аффектации», или склонности испытывать отрицательные эмоции и создавать негативную «Я-концепцию», включающей в себя три наиболее значимых эмоциональных негативных переживания – тревогу, депрессию и враждебность – переживания, наиболее частые под воздействием стресса [3]. Люди с высокой негативной аффектацией чаще испытывают дистресс, дискомфорт и неудовлетворенность, что проявляется даже тогда, когда жизненные обстоятельства в целом благоприятны для человека [6]. Открытым остается вопрос о наличии связи между гемодинамическими особенностями регуляции и изменениями эмоционального состояния. Эмоциональная динамика – изменение проявлений свойств личности в условиях стресса (в активном состоянии) по сравнению с исходным состоянием. Она может быть положительной (когда выраженность свойства личности во время стресса возрастает) или отрицательной (когда исходный уровень проявлений свойства личности выше, чем во время стресса). Какая динамика проявлений свойств личности является адаптивной, полезной для организма, неизвестно. Вопрос о роли эмоциональной динамики как триггерного механизма индивидуальной адаптации не изучен вообще, тем более отсутствуют сведения о функциональных изменениях в эффекторных (сердечно-сосудистая система) и регуляторных системах организма человека. Отсутствуют полные данные о том, как распределяются типы кровообращения у людей с разными вариантами эмоционального ответа (с учетом таких свойств личности как тревожность, агрессивность, депрессивность).

**Цель исследования.** Выявление и оценка изменений центральной гемодинамики во время эмоционального стресса у людей с разным типом эмоционального состояния.

**Материал и методы исследования.** В исследовании проводили оценку эмоционального состояния: оценивалась тревожность (личностная – Тл, реактивная – Тр); агрессия – (по шкале Спилберга-Ханина); уровень депрессии (по опроснику В. Зунга); вычислялся вегетативный индекс Кердо – наиболее простой показатель адаптации – для определения степени равновесия симпатического и парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы [4]; индекс функциональных изменений – ИФИ [2]. По мнению Р.М. Баевского и А.П. Берсеновой (2008), оценка уровня функционирования (особенной

характеристики гомеостаза) по ИФИ при всей простоте обеспечивает системный подход к решению задачи количественного измерения уровня здоровья. Тип кровообращения определяли с помощью интегральной реографии тела (Комплекс мониторинг кардиореспираторной системы и гидратации тканей, компьютеризированный КМ-АР-01 Диамант). Исследования проводили дважды: в исходном состоянии и в ситуации психоэмоционального напряжения. Ситуацией эмоционального стресса служил экзамен.

В исследовании приняли участие 186 здоровых волонтеров в возрасте от 19 до 25 лет обоего пола (68,8% составили лица женского и 31,2% – мужского пола).

Статистическую обработку данных проводили с помощью параметрических (критерий Стьюдента) и непараметрических (Вилкоксона-Уайта, Шапиро-Уилкса) методов.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В результате проведенного исследования все испытуемые были разделены на 3 группы в зависимости от динамики эмоционального состояния. В 1-ю группу вошли лица с равновесной эмоциональной динамикой ( $Tл = Tр$ ) в количестве 9 человек; во 2-ю (51 человек) – испытуемые, у которых личностная тревожность превышала тревожность реактивную ( $Tл > Tр$ ). Наибольшую численность (126 человек) имела 3-я группа, представленная лицами с положительной эмоциональной динамикой ( $Tл < Tр$ ).

В нашем исследовании при сравнительном анализе тревожности, личностной и ситуационной (реактивной), депрессии и агрессии были выявлены статистически значимые различия на уровне средних значений между показателями в исходном состоянии и в период развития эмоционального стресса. Так, во всех группах отмечалось увеличение уровня депрессии, наибольшее в 3-ей группе (с 34,3 в фоне до 40,9 во время экзамена, при  $p < 0,01$ ). Сравнительный анализ агрессивности как свойства личности и враждебности как реакции на стрессорное воздействие показал, что достоверное увеличение показателя агрессии наблюдалось лишь в 3-ей группе ( $p < 0,05$ ).

Изучение соотношения эмоционального состояния и особенностей вегетативного равновесия выявило наличие тесной корреляции между ними.

При оценке активности вегетативной нервной системы было установлено, что у 55 человек (из общего числа обследованных) в условиях эмоционального стресса преобладала активность парасимпатической нервной системы, у 120 – симпатической нервной системы, а у 11 человек имелось равновесие активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Распределение в группах представлено на рис. 1.

В нашем исследовании парасимпатотоники составили практически половину испытуемых во 2-ой группе (41,2%) и лишь четверть (25,4%) в 3-ей группе. По данным Л.Е. Панина и В.П. Соколова (1981), пре-

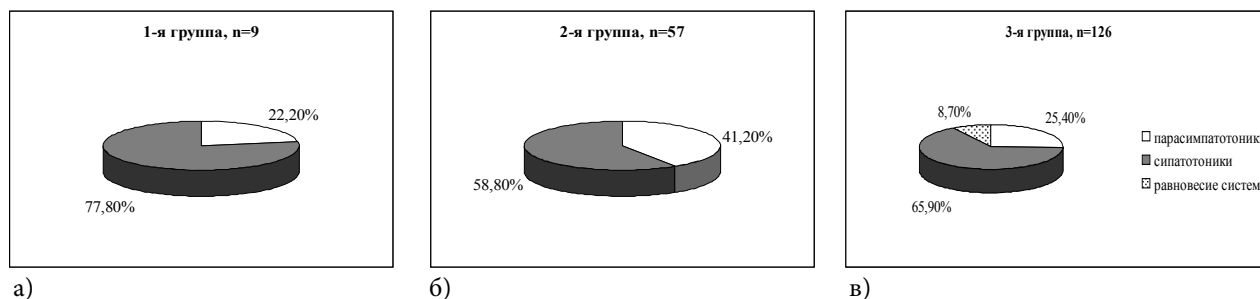


Рис. 1. Оценка гомеостаза испытуемых в период эмоционального стресса

обладание тонуса парасимпатической нервной системы характерно для низкотревожных людей. У высокотревожных людей доминирует индекс симпатической нервной системы. Известно, что наиболее успешную адаптацию обеспечивает преобладание симпатических влияний над парасимпатическими.

Было установлено, что во время эмоционального стресса в 1-й группе у 4 человек (44,4%) наблюдалось напряжение механизмов, а у 1 (11,1%) – неудовлетворительная адаптация.

Во 2-й группе 36 человек имели удовлетворительную адаптацию, 14 человек (27,5%) – напряжение механизмов адаптации и 1 человек (1,9%) – неудовлетворительную адаптацию.

В 3-ей группе 81 испытуемых (64,3%) имели удовлетворительную адаптацию, однако у 33 человек (26,2%) наблюдалось напряжение механизмов адаптации, а у 10 человек (7,9%) – неудовлетворительная

адаптация. Следует отметить, что в этой группе у двух индивидуумов наблюдался срыв адаптации.

Результаты исследований показали, что психоэмоциональное напряжение проявилось различной направленностью и интенсивностью изменений основных параметров системного кровообращения.

Особенности изменения гемодинамики нами были изучены во 2-й и 3-ей группах (1-я группа не учитывалась из-за малой выборки для анализа). В 3-ей группе, характеризующейся увеличением уровня тревожности, отмечалось увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) – на 25%, артериального давления (АД) – на 12,5%. При этом у 54% испытуемых наблюдался гипердинамический тип кровотока: увеличение ударного объема кровотока (УОК) на 25,6%, минутного объема кровотока (МОК) на 60,3%. У 46% испытуемых было отмечено формирование гиподинамического типа кровообращения при снижении МОК до 3,83 л/мин (рис. 2А).

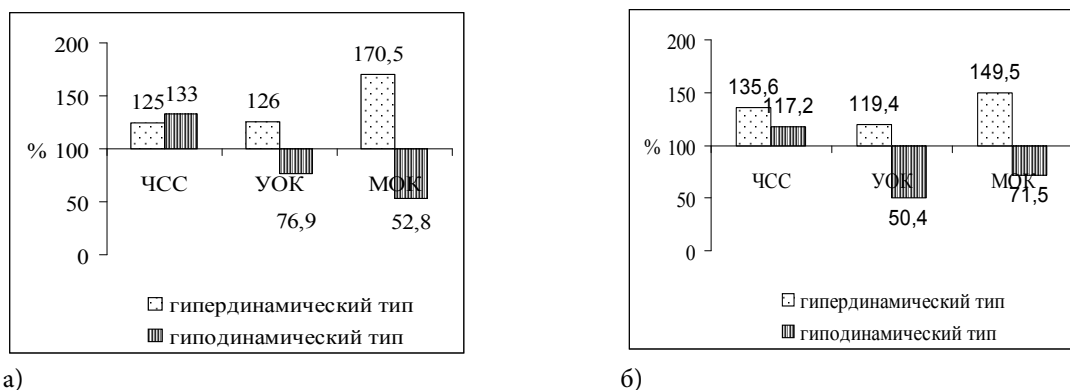


Рис. 2. Изменение гемодинамики у испытуемых 3-й группы (А) и 2-й группы (Б) во время эмоционального стресса (в % по отношению к исходному)

У людей, характеризовавшихся «отрицательным» эмоциональным балансом (2-я группа) наблюдалось снижение тревожности ( $T_l > T_r$ , однако реактивная тревожность в указанных пределах расценивается как высокая), формирование ситуации напряжения у 71,4% и изменениями сердечно-сосудистой системы (рис. 2Б). В период экзамена у всех испытуемых наблюдалось развитие тахикардии (в 1,4 раза от исходного). У 57% наблюдалось снижение артериального давления или оно было без изменений. Тип кровообращения у 43% был ги-

подинамический с резким снижением УОК и МОК, у 28% – нормодинамическим, у 29% – гипердинамическим.

Следует отметить, что качество «полезного» результата (оценка на экзамене) было приблизительно одинаковым во всех группах: около 20% отличных, 60% хороших и 20% удовлетворительных отметок.

**З а к л ю ч е н и е.** По-видимому, все типы эмоциональной динамики имеют адаптивное значение. Однако получение полезного результата обусловлено различными типами психофизиологических реакций с разной степенью напряжения адаптивных процессов,

которая, вероятно, определяется разной интенсивностью стресс-лимитирующих систем. При этом установлено, что величина и направленность гемодинамического ответа зависят не только от выраженности развивающегося напряжения, но и от индивидуально-типологических особенностей организма человека.

#### Список литературы

1. Атаман А.В. Патологическая физиология / А.В. Атаман. – Киев: Вища школа, 2000. – 608 с.
2. Баевский Р.М. Теоретические основы донозологической диагностики / Р.М. Баевский, А.П. Берсенева // Донозо-логия и здоровый образ жизни. – 2008. – № 2 (3) – С. 2–13.
3. Брайт Д. Стресс: теория, исследования, мифы / Д. Брайт, Ф. Джонс. – СПб: Олма-пресс, 2003. – 353 с.

4. Панин Л.Е. Психосоматические взаимоотношения при хроническом эмоциональном напряжении / Л.Е. Панин, В.П. Соколов. – Новосибирск: Наука, 1981. – 176 с.

5. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии / М.Г. Пшенникова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2000. – № 4. – С. 21–31.

6. Соловьева С.Л. Эмоциональный баланс как критерий стрессоустойчивости / С.Л. Соловьева, В.И. Николаев // Исследования и разработки по приоритетным направлениям в медицине: материалы конф. СПбГМА им. И.И. Мечникова. – СПб, 2008. – С. 237–239.

7. Судаков К.В. Мотивация – основа психической деятельности / Судаков К.В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2006 – № 7. – С. 5–17.

8. Черешнев В.А. Система крови и адаптация организма к экстремальным факторам / В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков, М.Н. Сулин // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2004. Т. 90 – № 10 – С. 1193–1202.

#### Сведения об авторах:

Николаев Валентин Иванович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой патологической физиологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова, профессор, тел. раб.: (812) 543-16-30.

Денисенко Мария Дмитриевна – очный аспирант кафедры патологической физиологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова, телефон раб.: (812) 543-16-30.

#### Information about the authors:

Nikolaev Valentine Ivanovich – doctor of medicine, chief of the department of pathological physiology of Saint-Petersburg State Medical Academy named after I.I. Mechnikov, professor, work tel.: (812) 543-16-30.

Denisenko Maria Dmitrievna – post-graduate student of the department of pathological physiology of Saint-Petersburg State Medical Academy named after I.I. Mechnikov, work tel.: (812) 543-16-30

УДК 616.61-006-089:615.837.3-07

© Б.А. Минько, Д.Г. Прохоров, И.В. Шевцов, А.А. Семенова, 2010

© B.A. Minko, D.G. Prokhorov, A.A. Semeonova, I.V. Shevtsov, 2010

## УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОЧКИ ПРИ МАЛОИНВАЗИВНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

**Б.А. Минько<sup>1</sup>, Д.Г. Прохоров<sup>1</sup>, А.А. Семенова<sup>2</sup>, И.В. Шевцов<sup>1</sup>,**

*Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, Санкт-Петербург, Россия  
Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия*

Минько Б.А.<sup>1</sup>, Прохоров Д.Г.<sup>1</sup>, Семенова А.А.<sup>2</sup>, Шевцов И.В.<sup>1</sup> Ультразвуковое исследование больных раком почки при малоинвазивных хирургических вмешательствах // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 50–54.

<sup>1</sup>Федеральное государственное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи ФГУ «РНЦРХТ Росмедтехнологий» 197758, Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, д. 70 тел. 596-84-62 E-mail crirr@peterlink.ru

<sup>2</sup>Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская Государственная Медицинская Академия им. И.И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации» (ГОУВ-ПО СПбГМА им. И.И. Мечникова Росздрава). Россия, 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, Телефон: (812) 543-96-09 Факс: (812) 740-1524, E-mail: mechnik@gmail.com. кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии ФПК. Тел. 543-00-13. E-mail radiologydept@mail.ru

**Резюме:** На современном этапе в связи с успехами хирургии появилась возможность радикального малоинвазивного хирургического лечения локализованного рака почки. Внедрение современных ультразвуковых систем приспособленных для объемного сканирования с последующей обработкой томографических срезов и построением трехмерных изображений, а также ультразвуковая ангиография, значительно расширяет возможности лучевой диагностики в онкологии.

**Ключевые слова:** Рак почки, УЗИ, малоинвазивные хирургические вмешательства

Minko B.A.<sup>1</sup>, Prokhorov D.G.<sup>1</sup>, Semeonova A.A.<sup>2</sup>, Shevtsov I.V.<sup>1</sup> Ultrasonic examination of patients with renal cancer at small-invasive surgical interventions // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 50–54.

<sup>1</sup>Federal State Institution «Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies» of the Federal Agency for High Tech Medical Aid, FSI «RSCRS of Rosmedtechnologies», 197758, Saint-Petersburg, Pesochnyi, Lenigradskaya str., 70, tel.: 596-84-62; e-mail: crirr@peterlink.ru

<sup>2</sup>State Educational Establishment of Higher Professional Training «Mechnikov Saint-Petersburg State Medical Academy of the Federal Agency for Public Health and Social Development of the Russian Federation», 195067, Russia, St.-Petersburg, K-67, Piskarevsky prospect, 47, tel. (812) 543-96-09, fax: (812) 740-15-24, e-mail: mechnik@westcall.net; www.mechnik.spb.ru

**S u m m a r y :** At the present time according to successes of surgery there is the possibility of eradicator low invasive surgical treatment of localized renal cancer. The problem of a great importance is the selection of patients for saving-organ operations inclusive of absolute and secondary indications. Complex ultrasound examination at renal cancer allows to diagnose the character of the renal blood flow, what is important for exact diagnostics and monitoring after surgery.

**K e y w o r d s :** renal cancer; ultrasonic investigation; small invasion surgical interventions.

Диагностика и лечение новообразований почек продолжает оставаться одной из актуальных проблем клинической медицины. Опухоли почки у взрослых составляют от 2 до 3% всех раковых заболеваний, и занимают третье место среди злокачественных новообразований органов мочеполовой системы, уступая по частоте раку предстательной железы и мочевого пузыря. [1]. Благоприятный прогноз наблюдается при выявлении заболевания на ранних стадиях [2]. Клинические признаки опухолевого поражения почки не обладают достаточной специфичностью, и больные часто обращаются за медицинской помощью на поздних стадиях [3]. Диагностика и лечение рака почки, особенно на поздних стадиях развития заболевания, остаются неудовлетворительными. Основным методом лечения рака почки является радикальная нефрэктомия, дополняемая цитостатической и иммуностимулирующей терапией. Несмотря на совершенствование оперативной техники и анестезиологического обеспечения, радикальные операции не могут быть выполнены у всех больных. При опухолях больших размеров, с распространением на жизненно важные органы и прорастанием крупных сосудов применяют паллиативную терапию. У части пациентов возможно применение криодеструкции и других комбинированных методов хирургического лечения. При генерализации опухолевого процесса осуществляют лишь симптоматическое лечение. Преимущество в диагностике рака почки может иметь использование комплекса новейших лучевых методов исследования включающих многослойную спиральную компьютерную томографию, динамическую контрастную магнитно-резонансную томографию и позитронно-эмиссионную томографию [4]. Однако получаемое изображение почки при опухолевом её поражении необходимо дифференцировать с воспалительными заболеваниями, целым рядом аномалий строения и доброкачественными новообразованиями. В клинической практике широкое распространение получил ультразвуковой метод, который в последнее время обогатился новыми уникальными методиками. Внедрение новых ультразвуковых систем приспособленных для объемного сканирования с последующей обработкой томографических срезов и построением трехмерных изображений, а также ультразвуковая ангиография, расширило возможности лучевой диагностики. Использование УЗИ в целях диагностики новообразований почек выгодно отличает

его от других лучевых методов исследования возможностью получения в реальном масштабе времени виртуального изображения с определением объема, структуры и степени васкуляризации.

Кровоснабжение новообразования является важным показателем его злокачественности и позволяет прогнозировать скорость роста опухоли. Для опухолевых сосудов характерным считается патологическое ветвление, неравномерный просвет, извитой ход, слепые карманы вместо концевых артериол и изменение строения сосудистой стенки. Рак почки, как правило, сочетается с патологической васкуляризацией, что, в ряде случаев, является ведущим признаком злокачественности процесса и позволяет проводить дифференциальную диагностику [5]. При установленном диагнозе рака почки степень местного распространения опухолевого процесса и наличие ближайших и отдаленных метастазов обуславливает различный подход к лечению этой категории больных [6, 7]. Основным методом лечения рака паренхимы почки является радикальная нефрэктомия, дополняемая цитостатической и иммуностимулирующей терапией. На современном этапе основную роль в лечении небольших опухолей почки обоснованно играет её хирургическая резекция. Во всех случаях на предоперационном этапе широко используют рентгеноэндоваскулярные вмешательства, значительно улучшающие течение и прогноз заболевания [8]. В связи с успехами хирургии и прогрессом в развитии лучевых методов исследования, появилась возможность радикального малоинвазивного хирургического лечения локализованного рака почки с применением криодеструкции (КД) и радиочастотной термоабляции (РЧА). Эти методы воздействия преследуют одну цель – достижение некроза опухоли, при соблюдении принципа максимально щадящего подхода к почечной паренхиме [9]. Преимуществом данных вмешательств является низкая травматичность, возможность применения эндовидеохирургии, а также повторного воздействия при рецидиве заболевания [10].

С внедрением малоинвазивных хирургических методов лечения, особую важность приобретает вопрос отбора больных к органосохраняющим операциям с учетом имеющихся показаний, что в значительной степени определяет течение заболевания и позволит отсрочить, а в ряде случаев, избежать хронического гемодиализа [10, 11].



Помимо полипозиционного УЗИ в режиме серой шкалы, ценную информацию о характере патологического процесса при раке почки можно получить на основании оценки кровотока с использованием спектрального, цветового и энергетического доплеровского картирования [12]. В последние годы возможности УЗИ расширились благодаря внедрению новых методик, позволяющих получать трехмерную реконструкцию изображения и в дальнейшем точно определить объем выявленного новообразования и количественно оценить степень его васкуляризации. Использование ультразвуковых аппаратов, позволяющих сочетать различные режимы и получать послойные изображения исследуемого объекта с высокой тканевой специфичностью, обуславливает важнейшее значение УЗИ при оценке степени распространения опухолевого процесса и контроле результатов проводимого лечения [13]. Определенное преимущество имеет трехмерная реконструкция изображений с применением энергетического картирования (ЭК), что позволяет оценить сосуды почки в целом, что обеспечивает более точное определение степени васкуляризации органа и окружающих тканей, а также выявлять зоны асимметрии сосудистого рисунка [14].

**Ц е л ь и с с л е д о в а н и я .** Изучение возможностей комплексного УЗИ с применением ультразвуковой ангиографии у больных раком почки при органосохраняющих, малоинвазивных вмешательствах.

**М а т е р и а л и м е т о д ы и с с л е д о в а н и я .** В отделении оперативной и рентгеноэндovasкулярной урологии ФГУ РНЦРХТ на лечении и под динамическим наблюдением находилось 7 пациентов, которым была произведена РЧА опухоли почки, в возрасте от 41 до 67 лет (мужчин – 4, женщин – 3). Все больные были с локализованным, гистологически верифицированным светло-клеточным раком почки в стадии T1aN0M0. Во всех случаях опухоли располагались по периферии органа. У шести больных размеры не превышали 4,0 см, при этом экзофитный компонент новообразования составлял от 30 до 40%. Предоперационное обследование пациентов включало в себя УЗИ, а также МСКТ с целью выяснения расположения и размеров опухоли и ее взаимоотношения с полостной системой почки.

В качестве контроля всем больным с имеющимися послеоперационными изменениями было выполнено комплексное УЗИ в динамике с применением трехмерной реконструкции, дополненное другими лучевыми методами исследования. УЗИ выполнялось по определенной программе, с использованием конвексного датчика 3,5 МГц на аппарате Logiq S6 GE (Healthcare) и электронного датчика 3D-7ЕК, позволяющего получать объемные изображения, на аппарате Accuvx XQ (Medison). Нами использовались технологии Multi-Slice View с преобразованием объемных данных в серию последовательных срезов толщиной до 0,5 мм в любой проекции, Volume CT View, которая позволяла на основе однократного 3D сканиро-

вания, оценить объем выделенной области и с применением опции гистограммы точно оценить индекс её васкуляризации. Получение произвольных срезов из 3D объемных данных позволяет выбрать и оценить интересующий фрагмент паренхимы почки и с высокой степенью достоверности изучить его в тесной взаимосвязи с окружающими зонами.

Все больные в обследуемой группе при первичной диагностике имели I стадию заболевания. Выполнение органосохраняющей операции у них являлось стандартом лечения. У пациентов, страдающих опухолью единственной в анатомическом или функциональном отношении почки, применение малоинвазивных методов лечения являлось методом выбора. В трех случаях РЧА была выполнена лапароскопически под визуальным контролем, в четырех – чрескожно, под контролем УЗИ. В двух случаях вмешательство произведено на единственной почке. У одного пациента с множественным опухолевым поражением единственной почки была выполнена чрескожная РЧА наибольшего новообразования с циторедуктивной целью.

В послеоперационном периоде проводили обследование с использованием УЗИ с доплерографией зоны вмешательства и МСКТ. УЗИ производили на 1-е, 3-е, 7-е сутки и далее каждый месяц в течение первых трех месяцев, МСКТ – через месяц после процедуры, далее в сроки 3, 6, 9 месяцев.

**Р е з у л ь т а т ы и с с л е д о в а н и я и и х о б с у ж д е н и е .** Радикальная операция РЧА была выполнена у 5 пациентов. Осложнений в послеоперационном периоде у всех больных после РЧА отмечено не было. Биохимических признаков ХПН не зафиксировано ни в одном случае. Максимальный срок послеоперационного наблюдения составил 26 месяцев, минимальный – 4 месяца. За период наблюдения признаков диссеминации процесса не зафиксировано ни в одном случае. В тех случаях, когда РЧА предпринималась с циторедуктивной целью, у одного пациента отмечена стабилизация процесса, во втором случае, уменьшение опухоли в размерах позволило через 4 месяца выполнить органосохраняющее оперативное лечение в объеме резекции почки.

Патогномоничными УЗИ симптомами новообразования почки является наличие неровного внешнего контура, и очагового образования проникающего на различную глубину в почечную паренхиму. Основными УЗ признаками локализованного рака почки в В-режиме можно считать: наличие изоэхогенного неоднородного патологического образования размерами до 4 см, характеризующегося экзофитным или эндофитным ростом. В ряде случаев возможна визуализация гипоехогенного ободка вокруг новообразования. При значительном местном распространении изоэхогенной опухоли, как правило, хорошо прослеживается граница между опухолевым очагом и непораженным участком почки. С помощью цветовой и ЭК доплерографии регистрируется патологическая васкуляризация очага, которая в наших наблюдениях у

75% больных носила гиперваскулярный характер, с наличием характерной сети патологических сосудов. В послеоперационном периоде все больные находились под клиническим и лабораторным наблюдением. Целью ближайшего послеоперационного лучевого обследования была оценка объема и достаточности выполненной деструкции и выявление ранних осложнений в виде наличия гематомы и отека паранефральной клетчатки. В последующих исследованиях оценивали характер сформировавшегося рубца, степень регенерации почечной ткани и наличие возможного продолженного роста или рецидива.

Во всех случаях рака почки ультразвуковое 3D сканирование и последующее его изучение позволяло быстро и с высокой степенью достоверности оценить характер и степень распространенности патологического процесса и результаты послеоперационных изменений. На основании данных УЗИ и МСКТ критерием радикально выполненного хирургического вмешательства являлось отсутствие опухолевого образования и области патологической васкуляризации в зоне РЧА. Проведение комплексного лучевого обследования в динамике исключало необходимость биопсии в послеоперационном периоде.

При УЗИ выполненных непосредственно в ранний послеоперационный период после малоинвазивных хирургических вмешательств в месте агрессивного воздействия определялся гипоехогенный округлый очаг небольшого размера с нечеткими контурами с максимальным размером до 2,5 см. В дальнейшем в течение месяца формировались рубцовые изменения и проходила частичная регенерация почечной паренхимы, что приводило к уменьшению размеров очага. Эти процессы в УЗ-изображении характеризовались уменьшением зоны повреждения с образованием у большинства больных однородного округлого гипоехогенного образования с четким контуром, без признаков периферического отека почечной ткани и окружающей клетчатки.

Через 12 месяцев у 2-х пациентов почка оценивалась как нормальная, без выявления области повреждения паренхимы и полостной системы. У одного больного в области операционного воздействия в течение 2-х месяцев сформировалась киста почки диаметром до 10 мм. У одной пациентки зарегистрирован местный рецидив, при котором в проекции опухоли выявлена патологическая гиперваскуляризация по периферии новообразования.

#### В ы ы о д ы

1. Комплексное ультразвуковое исследование с использованием ЭК и трехмерной реконструкции изображений является высокоинформативным мето-

дом диагностики новообразований почки. Полученные результаты свидетельствуют о высокой точности метода в дифференциальной диагностике локализованного и местно-распространенного рака почки.

2. Ультразвуковая ангиография при раке почки и трехмерная реконструкция позволяет диагностировать особенности опухолевого кровотока, что играет важную роль в уточняющей диагностике и в мониторинге после выполненных малоинвазивных хирургических вмешательств. Использование современных ультразвуковых технологий позволяет на новом уровне решать задачи диагностики рака почки, а также осуществлять мониторинг больных в процессе проводимого лечения.

#### Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005г. // Вестник Российского Онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, 2007. – Т. 18.
2. Лопаткин Н.А. Руководство по урологии. – М., 1998. – Т. 3. – 672 с.
3. Митина Л.А., Казакевич В.И., Степанов С.О. Ультразвуковая онкоурология // Под редакцией В.И. Чисова, И.Г. Русакова. – М.: Медиа Сфера, 2005. – 182 с.
4. Pannu H.K., Fishman E.K. Multidetector computed tomographic evaluation of the renal artery // Abdom. Imaging. – 2002. Vol. 27. – P. 611–619.
5. Зубарев А.В. Диагностический ультразвук. // Под редакцией А.В. Зубарева. – М.: Реальное время, 1999. – 176 с.
6. Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. Локализованный и местно-распространенный рак почки: нефрэктомия или резекция? // Онкоурология. 2005. – № 1. – С. 10–14.
7. Wittekind C., Meyer H.-J., Bootz F. (2002) TNM-Klassifikation malignant Tumoren, 6th edn. Springer, Berlin Heidelberg.
8. Гранов А.М., Давыдов М.И. Интервенционная радиология в онкологии. – СПб.: Фолиант, 2007. – 324 с.
9. Mouraviev V., Joniau S., Van Poppel H. Polascik T. Current status of minimally invasive ablative techniques in the treatment of small renal tumours // Europ. Urol. – 2007. – Vol. 51. – P. 328–336.
10. Johnson D., Solomon S., Li-Ming Su et al. Defining the complications of cryoablation and radio frequency ablation of small renal tumors: a multi-institutional review // J. Urol. – 2004. – Vol. 172. – P. 874–877.
11. Farrell MA, Di Marco DC. Imaging-guided radiofrequency ablation of solid renal tumors. Am. J. Roentgenol. – 2003. – Vol. 180. – P. 1509–1510.
12. Игнашин Н.С., Николаев С.И., Демин А.И. Ультразвуковое исследование и компьютерная томография в диагностике новообразований почек // Визуализация в клинике. – 1996. – № 8. – С. 43–47.
13. Lavopierre A.M., Dowling R.J., Little A.F. et al. Ultrasound of the renal vasculature // Ultrasound Quarterly. – 2000. – Vol. 16. – № 3. – P. 123–132.
14. Зубарев А.В., Гажонова В.Е., Панюшкин С.М. и др. Трехмерная виртуальная эхоангиография почек // Эхография. – 2001. – Т. 2. № 2. – С. 124–130.

#### Сведения об авторах:

Минько Борис Александрович. Д. м. н., профессор, Главный научный сотрудник отдела лучевой диагностики ФГУ РНЦРХТ. Адрес электронной почты: profminko@yandex.ru

Прохоров Денис Георгиевич. Ст. н. с., к. м. н. отделения оперативной и рентгеноэндоваскулярной урологии ФГУ РНЦРХТ.

Шевцов Иван Владимирович. Аспирант отделения оперативной и рентгеноэндоваскулярной урологии ФГУ РНЦРХТ.

Семенова Анна Анатольевна. Врач ультразвуковой диагностики, ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии ФПК, ГОУВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова.

Information about authors:

Min'ko Boris Alexandrovitch. MD, professor, Chief scientific specialist of the radiological department of the Radiological Institute.  
E-mail: profminko@Yandex.ru

Prohorov Denis Georgievitch. Chief scientific specialist of the operative and endovascular urology of the Radiological Institute.

Shevtsov Ivan Vladimirovitch Graduate of the of the operative and endovascular urology of the Radiological Institute.

Semeonova Anna Anatolievna. Sonographer, assistant of the Radiological department, State medical Academy.

УДК 616.8-089+616.853

© В.Р. Касумов, 2010

## МЕТОД СУБПИАЛЬНОЙ ТРАНССЕКЦИИ В СИСТЕМЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МНОГООЧАГОВОЙ ЭПИЛЕПСИИ

**В.Р. Касумов**

*Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова,  
Санкт-Петербург, Россия*

*Касумов В.Р. Метод субпиальной транссекции в системе хирургического лечения многоочаговой эпилепсии // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 54–56.*

Федеральное государственное учреждение «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (ФГУ РНХИ им. проф. А.Л. Поленова Росмедтехнологий), 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12, тел.: 8 (812) 272-98-19, факс: 8 (812) 277-47-70.

**Резюме:** На материале 10 больных многоочаговой эпилепсией показано, что данные проведенных нейрофизиологических и нейровизуализирующих методов исследования позволяют определить локализацию эпилептических очагов в функционально значимых зонах, применить метод субпиальной транссекции и получить устойчивый лечебный эффект.

**Ключевые слова:** эпилепсия; хирургическое лечение.

*Kasumov V.R. Method of subpial transections in a system of surgical treatment of multifocal epilepsy // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 54–56.*

Federal State Institution «Russian A.L. Polenov Research Neurosurgical Institute of the Federal Agency for Advanced Technology Medical Aid», 191014, St.-Petersburg, Mayakovsky Str., 12, tel.: 8(812)272-98-19, fax: 8(812)277-47-70.

**S u m m a r y :** In a series of 10 multifocal epilepsy patients it was shown that the data obtained using neurophysiologic and neuroimaging studies made it possible to localize epileptic foci in functionally important areas to apply the method of subpial transection and achieve a stable therapeutic effect.

**К e y w o r d s :** epilepsy; surgical treatment.

Эпилепсия является важной медико-социальной проблемой современной клинической медицины. По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность эпилепсии составляет 0,7–1,2% среди населения развитых стран. Общая заболеваемость в Европе и в США достигает около 50 на 100 000 населения в год [8]. В России эпилепсией страдают примерно 2,5 млн человек, и это число постоянно растет в связи с увеличением различных факторов (травматизм, перинатальная патология и т. д.). Медикаментозная терапия в 70–75% вызывает ремиссию эпилептических припадков и снижает ее частоту не более чем на 80% [1, 2]. В системе хирургического лечения многоочаговой эпилепсии существуют трудности, связанные с точной диагностикой ведущего и их корреспондирующего эпилептического очагов и их радикального удаления [3–6]. Для совершенствования тактики хирургического лечения парциальной эпилепсии с прогрессирующим течением F. Morrel et al. (1989) разработал метод множественной транскортикальной транссекции. Авторы считают, что при локализации эпилептических очагов в функционально значимых зонах (моторные, сенсорные, речевые центры) этот метод позволяет получить урежение припад-

ков и не вызывает неврологических и когнитивных расстройств [8–10]. Данные проведенных экспериментальных исследований показали, что эпилептические разряды в основном распространяются по боковым или горизонтальным кортикальным путям, а функциональная активность находится в зависимости от вертикальных кортикальных связей [9, 10].

Методика множественной субпиальной транссекции направлена на разделение горизонтально расположенных интракортикальных волокон длиной более 5 мм и сохранение вертикальных путей и сосудов. F. Morrel et al. (1989) провели хирургическое лечение методом субпиальной транссекции 20 больным эпилепсией с прогрессирующим течением. При этом у 11 (55,0%) пациентов получена ремиссия эпилептических припадков, а у 9 (45%) оперированных развился рецидив эпилептических припадков вследствие недиагностированных до операции заболеваний (энцефалит Расмуссена в 5 случаях, опухоли – в 3, подострый склерозирующий панэнцефалит – у 1 больного). Авторы рекомендуют проводить тщательную предоперационную диагностику с целью выявления активно текущего органического поражения мозга.

**Ц е л ь и с с л е д о в а н и я .** Изучение эффективности метода субпиальной транссекции в системе открытого хирургического лечения больных многоочаговой эпилепсией.

**М а т е р и а л и м е т о д ы и с с л е д о в а н и я .** Исследование выполнено у 10 больных многоочаговой эпилепсией (мужчин – 7, женщин – 3) в возрасте от 18 до 50 лет. Основными этиологическими факторами считались черепно-мозговая травма в 7 (70,0%) случаях и нейроинфекция – в 3 (30,0%). В структуре эпилептических припадков наблюдались простые и комплексные парциальные приступы с вторичной генерализацией частотой от 5–7 в месяц до 5–10 в сутки. В неврологическом статусе выявлялась органическая симптоматика в виде асимметрии лицевой мускулатуры, анизорефлексии и гемипарестезии. У большинства пациентов (70,0%) наблюдались выраженные изменения личности.

Все больные обследовались по стандартной диагностической программе, включающей оценку клинко-неврологического, нейропсихологического и соматического статусов, данные лабораторной диагностики, клинический анализ структуры припадков, динамический электро-энцефалографический (ЭЭГ) мониторинг с применением функциональных проб и нейровизуализационные методы: магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ), ОФЭКТ, магнитно-резонансная (МР) спектроскопия. Во время оперативного вмешательства с целью определения точной локализации и границ эпилептического очага осуществлялся интраоперационный контроль с использованием ЭКоГ и ЭСКоГ. В 10 анализируемых случаях с лечебными целями дополнительно был использован метод множественных субпиальных транссекций в коре мозга как дополнение к проведенной резекции передних 2/3 височной доли в зоне ведущего эпилептического очага.

ЭЭГ-исследование выявило устойчивые эпилептические очаги в височных и лобно-височных отделах, часто с распространением эпилептических разрядов на соседние теменную или затылочную доли мозга с вовлечением в патологический процесс стволовых структур на фоне диффузных изменений биоэлектрической активности.

При анализе МРТ- и КТ-данных были выявлены корковая атрофия, расширение субарахноидальных пространств, односторонний или двусторонний гиппокампальный склероз, но у некоторых больных структурные изменения не определялись. Проведенные ОФЭКТ и МР-спектроскопии позволяли диагностировать одностороннее и двустороннее снижение концентрации холина и креатина, а также повышенные концентрации N-ацетиласпартата и снижение мозгового кровотока с очагами гипо- и аперфузии.

Показаниями к хирургическому лечению являлись частые эпилептические припадки (не менее 1 раза в месяц), регистрация на ЭЭГ четкого эпилептического

очага, медикаментозная резистентность к проводимой противоэпилептической терапии.

Оценка эффективности хирургического лечения мультифокальной эпилепсии проводилась по модифицированной шкале J. Engel (1993): I класс – отсутствие клинически проявляющихся припадков (возможны ауры); II класс – наличие припадков, не изменяющих качество жизни больных; III класс – снижение частоты припадков более чем на 80%; IV класс – отсутствие значимого улучшения.

**Р е з у л ь т а т ы и с с л е д о в а н и я и и х о б с у ж д е н и е .** Всем больным проводилось открытое оперативное вмешательство с субпиальной резекцией эпилептического очага под ЭКоГ-ЭСКоГ-мониторингом. В процессе диагностического электроэнцефалографического обследования конвексимальных отделов коры мозга у 10 пациентов проведенный ЭКоГ-контроль выявил обширную область патологической активности, распространяющуюся на соседние функционально значимые зоны (сенсорный центр Вернике – 5 наблюдений, речедвигательный Брока – 2, моторная зона – 3 случая). При этом дополнительно применялся метод множественных субпиальных транссекций в приграничных областях, что вызвало ремиссию эпилептических припадков.

Анализ исходов проведенного хирургического лечения с применением метода субпиальной транссекции коры мозга в ближайшем послеоперационном периоде по модифицированной шкале J. Engel [7] у всех 10 обследованных с многоочаговой эпилепсией показал, что у таких пациентов наблюдалась ремиссия эпилептических припадков, снижение их частоты и отсутствие неврологического и когнитивного дефицита.

Метод множественных субпиальных транссекций может являться методом выбора в лечении многоочаговой эпилепсии с однополушарными корковыми эпилептическими очагами в функционально значимых зонах (речь, движение, память). Эффективность хирургического лечения методом множественных субпиальных транссекций зависит от точной локализации ведущего и корреспондирующего эпилептического очагов, а также горизонтально расположенных интракортикальных путей. В нашем исследовании у всех больных мультифокальной эпилепсией с однополушарной корковой локализацией эпилептических очагов в функционально значимых зонах применяемый метод множественных субпиальных транссекций позволил получить ремиссию припадков и снизить их частоту без неврологических и когнитивных расстройств. Использование метода субпиальной транссекции является достаточно ограниченным, но в то же время его применение в интраоперационном периоде под электрофизиологическим контролем способствует совершенствованию дифференцированной тактики хирургического лечения больных с однополушарной корковой локализацией эпилептических очагов.

**З а к л ю ч е н и е .** Полученные данные применения метода субпиальной транссекции у 10 пациентов многоочаговой эпилепсией с локализацией эпилептических очагов в функционально значимых зонах (сенсорный центр Вернике, речедвигательный центр Брока, моторный центр) свидетельствуют о его эффективности, т. к. у всех оперированных наблюдалась ремиссия припадков и снижение их частоты. Применение анализируемого метода является достаточно ограниченным, но в то же время его использование в условиях интраоперационного нейрофизиологического мониторинга позволяет расширить объем оперативного вмешательства у пациентов с многоочаговой эпилепсией.

#### Список литературы

1. Гехт А.Б. Современные стандарты диагностики и лечения эпилепсии в Европе / А.Б. Гехт, Г.Н. Авакян, Е.И. Гусев // Журн. неврол. и психиатр. – 1990. – № 7. – С. 4–7.
  2. Громов С.А. Контролируемая эпилепсия / С.А. Громов. – СПб. : ИНИЦ Балтика, 2004. – 302 с.
  3. Земская А.Г. Многоочаговая эпилепсия у детей / А.Г. Земская, Ю.П. Кривошеина // Актуальные проблемы профилактической и клинической медицины. – Л., 1975. – С. 158–160.
  4. Зотов В.Ю. Сравнительная характеристика эпилептических припадков у больных с одноочаговой и многоочаговой эпилепсией / В.Ю. Зотов // Журн. неврол. и психиатр. – 1974. – № 6. – С. 821–826.
  5. Касумов Р.Д. Применение метода множественных субпиальных насечек при хирургическом лечении фармако-резистентных парциальных эпилепсий / Р.Д. Касумов, Т.С. Степанова, В.Р. Касумов // Российско-Японский нейрохирургический симпозиум: Программа и статьи = Russian-Japanese Neurosurgical Symposium: Program and lectures / Под ред. В.П. Берснева; ФГУ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова Росмедтехнологий». – СПб. : Изд-во «Человек и его здоровье», 2008. – С. 172–173.
  6. Стемпень Л. Операционное лечение многодолевой эпилепсии / Л. Стемпень, Т. Бача, Е. Бидзиньски, Р. Краевски // Хирургическое лечение эпилепсии. – Тбилиси, 1985. – С. 31–32.
  7. Engel J. Outcome with respect to epileptic seizure / J. Engel, P.C. Van Ness, T.B. Rasmussen, L.M. Qjeman // Surgical treatment of epilepsies. / Ed. J. Jr. Engel. – Second edition. – New York. : Raven Press, 1993. – P. 609–621.
  8. Hauser W.A. Recent development in the epidemiology of epilepsy / W.A. Hauser // Acta Neurol. Scand. – 1995. – Vol. 92 (Suppl.). – P. 17–21.
  9. Morrell F. Multiple subpial transection: a new approach to the surgical treatment of focal epilepsy / Morrell, F., W.W. Whisler, T.P. Bleck // J. Neurosurg. – 1989. – Vol. 70. – P. 231–239.
  10. Sperry R.W. Physiological plasticity and brain circuit theory // Biological and Biochemical Bases of Behavior / R.W. Sperry; Ed. H.F. Harlow, C.N. Woolsey. – Madison (Wis.) : University of Wisconsin Press, 1958. – P. 409.
- Сведения об авторе:**  
Касумов Вугар Рауфович – кандидат медицинских наук, заведующий I нейрохирургическим отделением Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, телефон раб.: 8-812-273-80-67, дом.: 8-812-717-53-75, e-mail: vugar24@mail.ru
- Information about the author:**  
Kasumov Vugar Raufovich – candidate of medical sciences, chief of the 1st Neurosurgical Department, A.L. Polenov RNSI, work tel.: 8-812-273-80-67, home tel.: 8-812-717-53-75, e-mail: vugar24@mail.ru



# КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES

УДК 616.831-007.246-02: 616.832-004.2

© Т.Н. Резникова, В.И. Семиволос, А.Г. Ильвес,  
Н.А. Селиверстова, 2010  
© T. N. Reznikova, V.I. Semivolos, A.G. Ilves, N.A.  
Seliverstova, 2010

## ОСОБЕННОСТИ ВНУТРЕННЕЙ КАРТИНЫ БОЛЕЗНИ ПРИ ЛОКАЛИЗАЦИИ ОЧАГОВ ДЕМИЕЛИНИЗАЦИИ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

**Т.Н. Резникова, В.И. Семиволос, А.Г. Ильвес, Н.А. Селиверстова**  
*Институт мозга человека РАН, Санкт-Петербург, Россия*

*Резникова Т.Н., Семиволос В.И., Ильвес А.Г., Селиверстова Н.А. Особенности внутренней картины болезни при локализации очагов демиелинизации в головном мозге у больных рассеянным склерозом // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 57–60.*

Институт мозга человека РАН (ИМЧ РАН), Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова д. 9, (812) 234–92–53, E-mail: seliv\_nat@mail.ru или val781@mail.ru

**Р е з ю м е :** Выявлены взаимосвязи локализации очагов демиелинизации в головном мозге с особенностями внутренней картины болезни больных рассеянным склерозом. Показано, что дезадаптивные типы эмоционально-личностного реагирования на заболевание встречаются при локализации очагов в мозолистом теле. Рассмотрена роль мозолистого тела в адаптации больных рассеянным склерозом к заболеванию.

**К л ю ч е в ы е с л о в а :** рассеянный склероз, внутренняя картина болезни, очаги демиелинизации.

*Reznikova T.N., Semivolos V.I., Ilves A.G., Seliverstova N.A. Characteristics of intrinsic pattern of illness at demyelination foci localization in the brain of patients with multiple sclerosis // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 57–60.*

Institute of the human brain, Russian Academy of sciences. Russia, 197376, Saint-Petersburg, Pavlova str 9., tel.: 8-812-234-92-53, E-mail: seliv\_nat@mail.ru or val781@mail.ru

**S u m m a r y :** Interrelation between localization of demyelination focus and features of the inner picture of the disease were revealed. With demyelination of the corpus callosum the disadaptation types of the attitudes to the disease were observed. The role of the corpus callosum in adaptation to the disease was consider.

**K e y w o r d s :** multiple sclerosis, inner picture of the disease, demyelination.

**В**нутренняя картина болезни (ВКБ), как внутриличностная структура, влияет на течение, прогноз и исход заболевания. Изучение вариантов личностного реагирования на болезнь способствует выбору оптимальных психокоррекционных мероприятий, а также повышению эффективности лечения и реабилитации. В настоящее время для диагностики ВКБ широко используется специальная методика, разработанная сотрудниками Института им. В.М. Бехтерева, в основе которой лежит концепция психологии отношений В.Н. Мясищева [2]. В литературе имеется большое количество работ, посвященных исследованию ВКБ при различных заболеваниях [2, 3].

Вместе с тем, при некоторых хронических органических и функциональных заболеваниях нервной системы ВКБ остается малоизученной. К такой патологии относится рассеянный склероз (РС), представляющий собой хроническое аутоиммунное заболевание нервной системы, связанное с появлением очагов демиелинизации в центральной нервной системе, поражающее преимущественно лиц молодого возраста и приводящее, как правило, к инвалидизации больных [1, 4, 6]. Основным и наиболее чувствительным методом нейровизуальной диагностики и изучения РС является магнитно-резонансная томография (МРТ) [6]. На МРТ обнаруживаются очаги перивен-

трикулярно, в мозолистом теле и мозжечке, однако известно, что часто наблюдается отсутствие корреляций между морфологическими и клиническими данными [4, 6].

Многие исследователи видят причину психических нарушений при РС (тревога, депрессия, астеническое состояние и другие) в особой локализации очагов демиелинизации [4, 6 и др.]. Следует отметить, что большинство работ направлено на исследование взаимосвязей очаговых поражений при РС с когнитивными нарушениями [6]. Известно, что органические поражения головного мозга связаны с высшими психическими функциями (ВПФ), внутреннюю картину болезни, личность [3, 5 и др.]. Однако, в настоящее время все еще остаются малоизученными взаимосвязи личностных характеристик с локализацией очагов демиелинизации при РС.

**Цель исследования.** Изучение различных типов отношения к заболеванию в зависимости от локализации очагов демиелинизации головного мозга у больных РС.

**Материал и методы исследования.** Было обследовано 23 больных рассеянным склерозом (мужчин – 7, женщин – 16) в возрасте от 22 до 54 лет. Длительность заболевания от 1 до 30 лет, возраст начала заболевания от 17 до 50 лет, степень тяжести заболевания (по расширенной шкале инвалидизации EDSS) – от 1,5 до 6,0 баллов. Все больные на момент исследования находились в состоянии клинической ремиссии. Тип течения заболевания у всех больных – ремиттирующий.

Одной из основных характеристик ВКБ является тип отношения к заболеванию. В связи с этим было проведено исследование с помощью опросника «тип отношения к болезни» (ТОБОЛ), разработанного сотрудниками института им. В.М. Бехтерева [2]. Данная психодиагностическая методика позволяет получить и количественно оценить наиболее существенные сведения об отношении больного к своей болезни, в результате чего определяются 12 типов отношения к заболеванию (гармоничный, эргопатический, анозогнозический, тревожный, ипохондрический, неврастенический, меланхолический, апатический, сенситивный, эгоцентрический, паранойальный, дисфорический). Считается, что при первых трех типах отношения к болезни (гармоничный, эргопатический, анозогнозический) больной не имеет выраженных нарушений психической и социальной адаптации, в то время как остальные типы отражают дезадаптивные варианты отношения к болезни. Графически значения шкал изображаются в виде профиля. Кроме того, на основании доминирующих шкал определяется итоговый тип отношения к заболеванию.

Для определения локализации очагов демиелинизации проводился анализ томограмм головного мозга, выполненных на аппарате Magnetom Vision с применением рентгеноконтрастного препарата Магневист в дозе 0,2 мл на 1 кг веса больного внутривенно. Срезы проводились в аксиальной, сагитальной и

фронтальной плоскостях с получением T1, T2 – взвешенных изображений и изображений, взвешенных по протонной плотности. Параметры исследования были стандартизированы у всех пациентов и имели следующие характеристики: ТК (время повторения) – 1500 мс, ТЕ (время эха) – 20–80 мс, числа повторений – 1. У всех пациентов картина МРТ соответствовала РС. Наличие очагов в той или иной области оценивалась независимым врачом-неврологом.

**Результаты исследования и их обсуждение.** По результатам анализа шкал теста ТОБОЛ у больных РС было выявлено преобладание смешанного (39,1%), диффузного (17,39%) и сенситивного (17,39%) типов отношения к заболеванию (рис. 1).

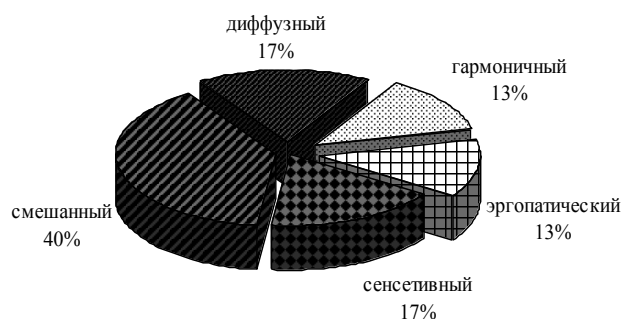


Рис. 1. Количественное распределение больных РС по индивидуальным типам отношения к заболеванию (в% от обследованной группы, n = 23)

Из рисунка видно, что у обследованных больных выявляется большое количество смешанных и диффузных (56,49%) вариантов, сочетающих в себе различные разнонаправленные типы отношения к болезни, что может свидетельствовать о преобладании у больных РС вариантов ВКБ, имеющих конфликтный характер. Лишь небольшая часть обследованных лиц (13,05%) имела адекватное отношение к заболеванию, оценивая свое состояние без склонности к преувеличению или недооценке тяжести болезни (гармоничный тип отношения к заболеванию).

Анализ данных МРТ исследования показал, что очаги демиелинизации у данных больных имели разнообразную локализацию, однако наиболее часто они располагались перивентрикулярно (89,96%) и в мозолистом теле (65,21%) (табл. 1). Следует отметить, что подобное расположение очагов характерно для больных РС. Количество и объем очагов в указанных структурах в данной работе не рассматривались, поскольку основной задачей являлось сопоставление вариантов эмоционально-личностного реагирования на заболевание с локализацией очагов демиелинизации головного мозга.

В соответствии с целью исследования был проведен анализ и сопоставление адаптивных (гармоничный, эргопатический и анозогнозический) и дезадаптивных (смешанный, диффузный, сенситивный) типов отношения к заболеванию у больных РС (по тесту

Таблица 1  
Распределение очагов демиелинизации на МРТ у  
больных рассеянным склерозом, n = 23

Расположение очагов	Количество человек в %
Перивентрикулярно	86,96
В мозолистом теле	65,21
Субкортикально	39,13
В ножках мозжечка	17,39
В стволе мозга	8,7
Размер очагов более 1 см.	34,78
Наличие атрофии	30,43
Другая локализация (суправентрикулярно, субэпидимально, инфратенториально)	26,09

ТОБОЛ), с различным расположением очагов демиелинизации в головном мозге по данным, полученным при МРТ исследовании. Достоверные отличия между группами больных с адаптивными и дезадаптивными типами отношения к заболеванию выявились только при локализации очагов в мозолистом теле ( $p < 0,05$ ).

Для более подробного анализа структуры типов отношения к заболеванию обследованные больные РС были разделены на две подгруппы. В первую вошли больные, имеющие очаги в мозолистом теле (12 человек), во вторую – больные не имеющие очагов в мозолистом теле (11 человек). Затем были рассмотрены усредненные значения шкал теста ТОБОЛ у больных выделенных подгрупп (рис. 2).

Из рисунка 2 видно, что в первой подгруппе оказались выше значения шкал адаптивных типов отношения к заболеванию (гармоничного и эргопатического), во второй – дезадаптивных (тревожного и сенситивного) ( $p < 0,05$ ).

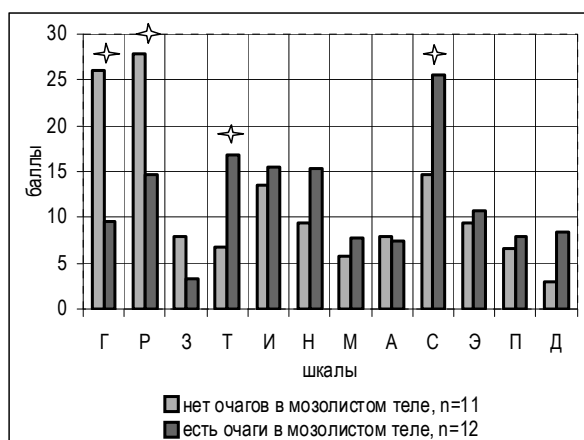


Рис. 2. Усредненные значения шкал теста ТОБОЛ у больных РС в подгруппах с наличием и отсутствием очагов в мозолистом теле, n = 23

Примечание: По оси ординат – шкальные баллы. По оси абсцисс – условное обозначение шкал опросника: Г – гармоничный, Р – эргопатический, З – анозогнозический, Т – тревожный, И – ипохондрический, Н – неврастенический, М – меланхолический, А – апатический, С – сенситивный, Э – эгоцентрический, П – паранойальный, Д – дисфорический типы отношения к болезни; \* – достоверные отличия  $p < 0,05$  по критерию Манна-Уитни.

Можно предположить, при конфликтном эмоционально-личностном варианте реагирования на болезнь встречаются очаги в мозолистом теле. Следует подчеркнуть, что у больных без очагов в мозолистом теле доминировали итоговые адаптивные типы отношения к болезни (гармоничный, эргопатический, анозогнозический), а среди больных с очагами в мозолистом теле все имели дезадаптивные итоговые типы отношения к заболеванию (смешанный тип, сенситивный и диффузный).

Таким образом, исследование соотношения типов отношения к заболеванию (по данным теста ТОБОЛ) и расположения очагов демиелинизации в головном мозге (по данным МРТ исследования) выявило взаимосвязь между наличием очагов в мозолистом теле и типами отношения к заболеванию. При их наличии – отмечалось доминирование дезадаптивных, а при отсутствии – адаптивных типов отношения к заболеванию.

При РС основой эмоциональных и когнитивных нарушений может быть вовлечение в патологический процесс кортикальных и субкортикальных структур [4, 6]. В нашем исследовании выявлена взаимосвязь между напряженностью дезадаптивных типов отношения к заболеванию и наличием очагов в мозолистом теле.

По литературным данным известны нейропсихологические симптомы при поражении мозолистого тела, такие как дископия, дисграфия, дисфункция правого полушария в сфере эмоций, восприятия, пространственной деятельности. В современной литературе существует мнение, что мозолистое тело следует рассматривать не только как проводник для обмена информации одного полушария с другим, но и как механизм, посредством которого одно полушарие оказывает модулирующее влияние на другое [7]. Кроме того, несмотря на функциональную топографию мозолистого тела, на нейрoхимическом уровне показано наличие в данной структуре активирующих и тормозных аксонов, участвующих в функциональной интеграции полушарий [8]. Известно также, что, несмотря на специфический характер очагов демиелинизации при РС, они способны приводить к изменениям скорости восприятия сигнала в экспериментах по дихотическому прослушиванию [9], что свидетельствует об их влиянии на функциональную латерализацию полушарий. Полученные нами данные указывают на взаимосвязь очагов демиелинизации в мозолистом теле и системы отношений больных РС, проявляющейся в преобладании дезадаптивных вариантов отношения к болезни при наличии очагов в данной структуре. Согласно теории А.Р. Лурия о системной динамической локализации ВПФ психические процессы обеспечиваются взаимодействием сложных системных мозговых механизмов [5]. Кроме того, реализация любой ВПФ осуществляется при участии всего мозга как целого, а механизм взаимодействия полушарий причисляется к важнейшим мозговым механизмам реализации сознания. Полученные нами ре-



зультаты могут объясняться нарушением межполушарного взаимодействия, ведущего к снижению интегративных возможностей мозга, играющих важную роль в адаптации к заболеванию.

**З а к л ю ч е н и е .** По всей вероятности, характер очаговых нарушений и их локализация в мозолистом теле при РС играют большую роль в реализации эмоционально-личностных особенностей, связанных с заболеванием. Поскольку известно, что очаги при РС характеризуются морфологической неоднородностью и не всегда проявляются клинически, можно предположить, что нарушения вследствие специфического характера очагов обусловлены преимущественно не только органическим поражением головного мозга, но и связаны с регуляторными расстройствами на уровне межполушарных взаимодействий.

#### Список литературы

1. Алексеева Т.Г. Спектр нейропсихологических нарушений при рассеянном склерозе / Т.Г. Алексеева, А.Н. Бойко, Е.И. Гусев // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2000. – Т. 100, № 11. – С. 15–20.
  2. Вассерман Л.И. Психологическая диагностика типов отношения к болезни при психосоматических и нервно-психических расстройствах / Л.И. Вассерман // Методические рекомендации. – СПб. – 1991. – 23 с.
  3. Виноградова Т.В. Внутренняя картина болезни при локальных поражениях мозга / Т.В. Виноградова // Вестн. МГУ. Серия 14: Психология, – 1979, – № 2. – С. 56–60.
  4. Коркина М.В. Психологические нарушения при рассеянном склерозе / М.В. Коркина, Ю.С. Мартынов, Г.Ф. Малков. – М.: Изд-во УДН, 1986. – 123 с.
  5. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии / А.Р. Лурия. – М.: МГУ. 1973. – 374 с.
  6. Шмидт Т. Е. Рассеянный склероз / Т. Е. Шмидт, Н.Н. Яхно. – М.: Медицина, 2003. – 160 с.
  7. Kawaguchi Y. Receptor subtypes involved in callosally-induced postsynaptic potentials in rat frontal agranular cortex in vitro / Y. Kawaguchi // Experimental Brain Research. – 1992. Vol. 88. – P. 33–40.
  8. Kinsbourne M. The corpus callosum equilibrates the cerebral hemispheres / M. Kinsbourne // The Parallel Brain: The Cognitive Neuroscience of the Corpus Callosum / ed. E. Zaidel, M. Iacoboni. – Cambridge: MIT Press, 2003. – P. 271–281.
  9. Rao S.M. Cerebral disconnection in multiple sclerosis. Relationship to atrophy of the corpus callosum. Bernardin / S.M. Rao L., G.J. Leo, L. Ellington, S.B. Ryan, L.S. Burg // Archives of Neurology. – 1989. Vol. 46. – P. 918–920.
- С в е д е н и я   о б   а в т о р а х :**
- Резникова Татьяна Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Учреждение Российской академии наук Институт мозга человека РАН, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова д. 9, (812) 234-92-53, E-mail: tnreznikova@rambler.ru
- Семиволос Валентина Ивановна, ординатор, Учреждение Российской академии наук Институт мозга человека РАН, ул. акад. Павлова д. 9, E-mail: val781@mail.ru
- Ильвес Александр Геннадьевич, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник, Учреждение Российской академии наук Институт мозга человека РАН, E-mail: ailves@ihb.spb.ru
- Селиверстова Наталья Алексеевна, кандидат психологических наук, младший научный сотрудник, Учреждение Российской академии наук Институт мозга человека РАН, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова д. 9, (812) 234-92-53, м. т. 8-921-321-16-18, E-mail: seliv\_nat@mail.ru
- I n f o r m a t i o n   a b o u t   t h e   a u t h o r s :**
- Reznikova Tatyana Nikolaevna, doctor of medicine, Saint-Petersburg, Russia, Institute of the human brain, Russian Academy of sciences, 197376, St.-Petersburg, Pavlova str 9., tel.: 8-812-234-92-53, E-mail: tnreznikova@rambler.ru
- Semivolos Valentina Ivanovna, ordinator, Institute of the human brain, Russian Academy of sciences 197376, St.-Petersburg, Pavlova str 9., E-mail: val781@mail.ru
- Ilves Alexander Gennadievich – candidate of medical sciences Institute of the human brain, Russian Academy of sciences 197376, St.-Petersburg, Pavlova str 9., tel.: 8-812-234-92-42, E-mail: ailves@ihb.spb.ru
- Seliverstova Natalya Alekseevna – candidate of psychology sciences, 197376, St.-Petersburg, Pavlova str 9., tel.: 8-812-234-92-53, E-mail: seliv\_nat@mail.ru

УДК 616.5-036.22

© Зборовский А.Б., Заводовский Б.В., Никитина Н.В., Яшина Ю.В., Будкова Е.В., Доронина И.В., Павлова А.Б., Зборовская И.А., 2010  
© A.B.Zborovsky, B.V.Zavodovsky, N.V.Nikitina, Yu.V.Yashina, E.V.Budkova, I.V.Doronina, A.B.Pavlova, I.A.Zborovskaya, 2010

## КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МАРКЕРОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ОСТЕОАРТРОЗОМ

А.Б. Зборовский<sup>1</sup>, Б.В. Заводовский<sup>1</sup>, Н.В. Никитина<sup>1</sup>, Ю.В. Яшина<sup>1</sup>, Е.В. Будкова<sup>1</sup>,  
И.В. Доронина<sup>2</sup>, А.Б. Павлова<sup>1</sup>, И.А. Зборовская<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии,  
г. Волгоград, Россия

<sup>2</sup>Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, Россия

Зборовский А.Б.<sup>1</sup>, Заводовский Б.В.<sup>1</sup>, Никитина Н.В.<sup>1</sup>, Яшина Ю.В.<sup>1</sup>, Будкова Е.В.<sup>1</sup>, Доронина И.В.<sup>2</sup>, Павлова А.Б.<sup>1</sup>, Зборовская И.А.<sup>1</sup> Клинико-патогенетическое значение определения маркеров метаболического синдрома у больных с остеоартрозом // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 61–64.

<sup>1</sup>Учреждение Российской академии медицинских наук НИИ клинической и экспериментальной ревматологии (НИИ КИ-ЭР РАМН), 400138, Волгоград, ул. Землячки, 76, тел. (8442) 35-56-48, факс: (8442) 93-42-11, Эл. адрес: pebma@pebma.ru

<sup>2</sup>Волгоградский государственный медицинский университет (ВолГМУ), 400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1, тел. (8442) 35-30-62

**Резюме.** При обследовании 130 больных с остеоартрозом (ОА) выявлен высокий уровень окисленных липопротеинов низкой плотности (оЛНП) и антител к окисленным липопротеинам низкой плотности (анти-оЛНП) в сыворотке крови больных с ОА – у 60% и 29% соответственно. Можно предположить, что оЛНП и анти-оЛНП могут играть определенную роль в патогенезе ОА.

**Ключевые слова:** окисленные липопротеины низкой плотности; антитела к окисленным липопротеинам низкой плотности; остеоартроз.

Zborovsky A.B.<sup>1</sup>, Zavodovsky B.V.<sup>1</sup>, Nikitina N.V.<sup>1</sup>, Yashina Yu.V.<sup>1</sup>, Budkova E.V.<sup>1</sup>, Doronina I.V.<sup>2</sup>, Pavlova A.B.<sup>1</sup>, Zborovskaya I.A.<sup>1</sup> Clinical-pathogenetic value of metabolic syndrome markers determination in patients with osteoarthritis // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 61–64.

<sup>1</sup>Research Institute for clinical and experimental rheumatology, 400138, Volgograd, Zemlyachky str., 76, tel. (8442) 35-56-48, fax: (8442) 93-42-11, E-mail: pebma@pebma.ru

<sup>2</sup>Volgograd State Medical University, 400131, Volgograd, Fallen Fighters Square, 1, tel. (8442) 35-30-62

**S u m m a r y .** The high level of oxidized low density lipoprotein (OxLDL) and autoantibodies to OxLDL were revealed in sera of patients with OA at 60% and 29% of cases accordingly. Thus OxLDL and autoantibodies to OxLDL may have important significance in pathogenesis of OA.

**Key words:** oxidized low density lipoprotein, autoantibodies to oxidized low density lipoprotein, osteoarthritis.

Остеоартроз (ОА) – это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, которые имеют сходные биологические, морфологические и клинические аспекты [2]. Причины остеоартроза многообразны, при этом выделяют различные факторы, имеющие значение в патогенезе и прогрессировании заболевания [2]. В настоящее время некоторые исследователи рассматривают ОА как системную метаболическую болезнь, являющуюся частью метаболического синдрома [3, 6]. Метаболический синдром представляет собой комплекс многих сцепленных на биохимическом и физиологическом уровне факторов, которые обуславливают суммарный риск многих заболеваний, прежде всего, таких, как сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца (ИБС), атеросклероз, ОА [1]. Чрезвычайно трудно найти единственную первопричину в патогенезе метаболического синдрома, поскольку все его причины тесно взаимосвязаны и взаимообусловлены. Одну из ключевых ро-

лей в прогрессировании метаболического синдрома и развитии клинических его проявлений играют окисленные липопротеины низкой плотности (оЛНП) [1]. Перекисная модификация липопротеинов низкой плотности сопровождается существенным повышением их иммуногенности, в результате чего начинают образовываться антитела к окисленным липопротеинам низкой плотности (анти-оЛНП). Образовавшиеся анти-оЛНП являются дополнительным фактором повреждения в патогенезе многих заболеваний. Недавние результаты показывают, что анти-оЛНП могут использоваться в качестве теста, отражающего окислительные процессы, происходящие *in vivo*. В последние годы появилось много работ о влиянии оЛНП на патогенез различных заболеваний, таких как атеросклероз, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром. Показано, что оЛНП могут активировать Т-клетки, что приводит к выработке цитокинов. Последние могут контролировать активность

макрофагов, секрецию металлопротеиназ, модулировать пролиферацию гладкомышечных клеток, образование окиси азота, апоптоз и индуцировать активацию эндотелия. Высокие концентрации уровня оЛНП и анти-оЛНП были выявлены и при ОА. Эксперименты на культуре суставных хондроцитов крыс показали, что оЛНП вовлекаются в патогенез ОА и вызывают гибель хондроцитов [8]. В литературе имеются данные о том, что оЛНП в сыворотке крови могут откладываться в синовиальном выпоте и синовиальной оболочке и губительно действовать на метаболизм хондроцитов.

**Цель исследования.** Изучение клинико-патогенетического значения уровня окисленных липопротеинов низкой плотности сыворотки крови и антител к ним у больных с остеоартрозом.

**Материал и методы исследования.** Под нашим наблюдением находились 175 человек, из которых 130 больных ОА и 45 практически здоровых лиц, составивших группу сравнения. Больные ОА были в возрасте от 34 до 77 лет, из которых 78 женщины (60%) и 52 мужчин (40%). Средний возраст женщин с ОА составил  $49,26 \pm 3,89$  лет, мужчин –  $51,31 \pm 4,03$  лет – и был сопоставим с группой здоровых лиц ( $t = 0,54$ ,  $p > 0,05$ ;  $t = 0,29$ ,  $p > 0,05$  соответственно). Контрольная группа состояла из 25 женщин и 20 мужчин в возрасте от 26 до 58 лет, не имеющих жалоб на боли в суставах в течение всей жизни, и без клинических проявлений ОА. Окисленные липопротеины низкой плотности и антитела к окисленным липопротеинам низкой плотности определялись иммуноферментным методом (Biomedica Gruppe, Oxidised LDL, cat № 20042 и Biomedica Gruppe, OLAB-IgG, cat № 20032 соответственно) до и после лечения.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Средний уровень оЛНП в сыворотке крови здоровых людей составил  $114,3 \pm 4,2$  нг/мл, анти-оЛНП –  $324 \pm 14$  мЕд/мл везде ( $M \pm m$ ). Уровень нормальных показателей оЛНП и анти-оЛНП, определяемый как  $M \pm 2\sigma$ , составил от 60 до 168 нг/мл – для оЛНП, от 244 до 404 мЕд/мл – для анти-оЛНП. Частота выявления оЛНП в сыворотке крови у здоровых лиц составила 4,4% (2 человека), анти-оЛНП – 2,2% (1 человек). Повышенный уровень оЛНП в сыворотке крови больных ОА был обнаружен у 78 (60%), анти-оЛНП – у 38 пациентов (29%), что было достоверно чаще, чем у здоровых лиц ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно). Средний уровень оЛНП у больных ОА составил  $252,2 \pm 3,4$ , анти-оЛНП –  $484,5 \pm 12,5$  мЕд/мл, что достоверно превышало показатели здоровых лиц ( $p = 0,0014$  и  $p < 0,001$  соответственно).

Были изучены исходные уровни оЛНП и анти-оЛНП в сыворотке крови у больных ОА в зависимости от возраста и пола. Было обнаружено повышение уровня оЛНП и анти-оЛНП в сыворотке крови у больных ОА старше 50 лет, эти различия были достоверны ( $p < 0,01$ ), табл. 1.

Средний уровень оЛНП в сыворотке крови у мужчин составил  $257,6 \pm 3,7$  нг/мл, у женщин –  $251,6 \pm 3,8$  нг/мл. Средний уровень анти-оЛНП в сыворотке крови у мужчин составил  $472,8 \pm 13,7$  мЕд/мл, у женщин –  $489,8 \pm 13,8$  мЕд/мл ( $t = 0,83$ ,  $p > 0,05$ ). Таким образом, уровень оЛНП и анти-оЛНП в сыворотке крови больных ОА не зависит от пола пациентов. Как видно из таблицы 1, наиболее высокий исходный уровень оЛНП и анти-оЛНП в сыворотке крови обнаружен у больных ОА более старших возрастных групп

Таблица 1

Уровень окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним в сыворотке крови больных ОА в зависимости от возраста и пола

Показатель	Число больных n = 130	Средний уровень оЛНП в сыворотке крови (нг/мл)	Достоверность различий с донорами по уровню оЛНП	Средний уровень анти-оЛНП в сыворотке крови (мЕд/мл)	Достоверность различий с донорами по уровню анти- оЛНП
<b>Возраст</b>					
30–40 лет	6 (4,6%)	$230,9 \pm 3,4$	$t = 18,52$ , $p < 0,001$	$270,9 \pm 13,6$	$t = 1,38$ , $p > 0,05$
41–50 лет	38 (29,2%)	$246,8 \pm 4,5$	$t = 16,46$ , $p < 0,001$	$296,8 \pm 14,5$	$t = 1,34$ , $p > 0,05$
51–60 лет	41 (31,5%)	$257,9 \pm 3,7$	$t = 21,23$ , $p < 0,001$	$469,9 \pm 13,7$	$t = 7,42$ , $p < 0,001$
61–70 лет	30 (23,2%)	$267,6 \pm 4,8$	$t = 17,96$ , $p < 0,001$	$637,6 \pm 14,8$	$t = 14,94$ , $p < 0,001$
Старше 71 года	15 (11,5%)	$279,4 \pm 4,3$	$t = 21,38$ , $p < 0,001$	$579,4 \pm 14,3$	$t = 9,93$ , $p < 0,001$
<b>Пол</b>					
Мужчины	52 (40%)	$257,6 \pm 3,7$	$t = 21,19$ , $p < 0,001$	$472,8 \pm 13,7$	$t = 7,56$ , $p < 0,001$
Женщины	78 (60%)	$251,6 \pm 3,8$	$t = 19,84$ , $p < 0,001$	$489,8 \pm 13,8$	$t = 7,87$ , $p < 0,001$

(от 50 до 77 лет). Вероятнее всего, повышение оЛНП и анти-оЛНП в сыворотке крови при ОА происходит за счет усиления окислительных реакций. Согласно свободно-радикальной теории Хармана (1995) [4], прогрессирование ОА происходит за счет повреждения свободными радикалами, гидроперекисями и окисленными липопротеинами низкой плотности биополимеров, входящих в состав клеточных мембран околоуставных тканей и хряща. С возрастом в организме нарастает интенсивность окислительного повреждения биомолекул и тканей, развивается окислительный стресс. Показателями окислительного стресса, принято считать увеличение содержания в крови продуктов перекисного окисления липидов и окисленных липопротеинов низкой плотности [4].

В нашем исследовании повышение уровня оЛНП и анти-оЛНП происходило при более длительном течении ОА. Это подтверждает данные о том, что с возрастом ослабевают антиоксидантные системы и увеличивается уровень окислительных реакций. В популяционных исследованиях было показано, что увели-

чение распространенности ОА и его прогрессирование также усиливаются с возрастом. Это можно объяснить разными причинами. Вероятно, хондроциты человека в процессе старения теряют способность к пополнению и восстановлению матрикса суставного хряща. С другой стороны, с возрастом суставной матрикс становится более чувствительным к микротравмам, снижаются его способности к регенерации и восстановлению. В экспериментах на культуре суставных хондроцитов крыс было показано, что оЛНП и анти-оЛНП вовлекаются в патогенез ОА и вызывают гибель суставных хондроцитов [5, 6, 7, 8]. Поэтому мы изучили уровень оЛНП и анти-оЛНП в сыворотке крови у больных ОА в зависимости от клинической картины заболевания (табл. 2).

Из таблицы видно, что оЛНП при ОА были достоверно выше уровня здоровых лиц во всех группах, кроме ОА на рентгенологической стадии I ( $p > 0,05$ ). У больных с высоким уровнем анти-оЛНП в сыворотке крови достоверно чаще преобладал полиостеоартроз с узелковой и безузелковой формой заболевания, быс-

Таблица 2

Зависимость уровня оЛНП и анти-оЛНП от клинических проявлений ОА

Клинические проявления	Число больных	Уровень анти-оЛНП ( $M \pm m$ )	Достоверность различий с донорами по уровню анти-оЛНП	Уровень оЛНП ( $M \pm m$ )	Достоверность различий с донорами по уровню оЛНП
Количество пораженных суставов:					
Моно- олигоартроз	46	$350,2 \pm 13,1$	$p > 0,05$	$268,2 \pm 3,1$	$p < 0,001$
Полиоостео-артроз	84	$528,6 \pm 13,9$	$p < 0,001$	$235,2 \pm 3,9$	$p < 0,001$
Форма заболевания:					
Узелковая	41	$468,8 \pm 23,7$	$p < 0,001$	$253,8 \pm 3,7$	$p < 0,001$
Безузелковая	89	$488,5 \pm 23,4$	$p < 0,001$	$250,5 \pm 3,4$	$p < 0,001$
Течение заболевания:					
Медленно-прогрес	104	$324,2 \pm 24,4$	$p > 0,05$	$224,2 \pm 4,4$	$p < 0,001$
Быстро-прогрессир	26	$657,4 \pm 17,7$	$p < 0,001$	$277,4 \pm 3,7$	$p < 0,001$
Наличие синовита:					
С вторичным синовитом	61	$648,3 \pm 18,7$	$p < 0,001$	$253,3 \pm 3,7$	$p < 0,001$
Без синовита	69	$346,2 \pm 23,9$	$p > 0,05$	$251,2 \pm 3,9$	$p < 0,001$
Продолжительность заболевания:					
До 5 лет	35	$298,2 \pm 18,1$	$p > 0,05$	$198,2 \pm 3,1$	$p < 0,001$
5–10 лет	49	$306,6 \pm 23,5$	$p > 0,05$	$256,6 \pm 3,5$	$p < 0,001$
10–15 лет	30	$644,8 \pm 19,5$	$p < 0,001$	$254,8 \pm 3,5$	$p < 0,001$
Свыше 15 лет	16	$449,3 \pm 17,1$	$p < 0,001$	$259,3 \pm 3,1$	$p < 0,001$
Рентгенологическая стадия:					
St (I)	14	$378,2 \pm 20,8$	$p > 0,05$	$198,2 \pm 3,8$	$p > 0,05$
St (II)	76	$342,2 \pm 19,8$	$p > 0,05$	$212,2 \pm 3,8$	$p < 0,001$
St (III)	30	$678,2 \pm 17,8$	$p < 0,001$	$268,2 \pm 3,8$	$p < 0,001$
St (IV)	10	$467,2 \pm 21,7$	$p < 0,001$	$257,2 \pm 3,7$	$p < 0,001$
Функциональная недостаточность суставов:					
I	36	$344,2 \pm 20,7$	$p > 0,05$	$224,2 \pm 3,7$	$p < 0,001$
II	68	$430,9 \pm 15,5$	$p < 0,001$	$240,9 \pm 3,5$	$p < 0,001$
III	26	$649,2 \pm 23,6$	$p < 0,001$	$269,2 \pm 3,6$	$p < 0,001$

тропрогрессирующем течением, вторичным синовии-  
том, продолжительностью заболевания более 10 лет,  
рентгенологической стадией III и IV, с III классом  
функциональной недостаточности суставов.

**З а к л ю ч е н и е .** Таким образом, повышен-  
ный уровень оЛНП был обнаружен у 60%, анти-оЛНП  
у 29% больных с ОА. Для больных, имеющих высокий  
уровень оЛНП, характерен следующий симптомоком-  
плекс: моно- и олигоартроз с длительностью заболе-  
вания более 5 лет, III и IV рентгенологической стади-  
ей заболевания, III классом функциональной недоста-  
точности суставов. Для больных, имеющих высокий  
уровень анти-оЛНП, характерен следующий симпто-  
мокомплекс: полиостеоартроз с быстропрогрессиру-  
ющим течением, наличием вторичного синовита,  
большой длительностью заболевания (более 10 лет),  
III рентгенологической стадией заболевания, II-III  
классом функциональной недостаточности суставов.  
Таким образом, можно предположить, что оЛНП и  
анти-оЛНП могут играть определенную роль в пато-  
генезе ОА.

#### Список литературы

1. Лабезник Л.Б. Метаболический синдром и органы пи-  
щеварения / Л.Б. Лабезник, Л.А. Звенигородская. – М., 2009. –  
С. 181.

#### Сведения об авторах:

Зборовский Александр Борисович – академик РАМН, зам директора НИИ КиЭР РАМН, тел. раб.: 8 (442) 35-56-48.  
Заводовский Борис Валерьевич – доктор медицинских наук, зав. лабораторией методов лечения и профилактики заболе-  
ваний суставов, тел. раб.: 8 (442) 35-29-03, тел. дом.: 8 (442) 79-08-11, e-mail: Boris\_zavodovsky@mail.ru  
Никитина Наталья Валерьевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории методов лечения  
и профилактики заболеваний суставов, тел. раб.: 8 (442) 35-29-51, тел. дом.: 8 (442) 31-65-40, e-mail: nikitinanatalia@inbox.ru  
Яшина Юлия Викторовна – клинический ординатор, тел. раб.: 8 (442) 35-29-51.  
Будкова Елена Викторовна – младший научный сотрудник, тел. раб.: 8 (442) 35-56-48.  
Доронина Ирина Владимировна – клинический ординатор, тел. раб.: 8 (442) 39-43-05.  
Павлова Алла Борисовна – младший научный сотрудник, тел. раб.: 8 (442) 35-56-48.  
Зборовская Ирина Александровна – доктор медицинских наук, директор НИИ КиЭР РАМН, тел. раб.: 8 (442) 35-56-48.

#### Information about the authors:

Zborovsky Alexander Borisovitch – academic of Russian AMS, deputy director, work tel.: (8442) 35-56-48  
Zavodovsky Boris Valerievich – doctor of medicine, head of laboratory, work tel.: (8442) 35-29-03, home tel.: (8442) 79-08-11, e-  
mail: Boris\_zavodovsky@mail.ru  
Nikitina Natalia Valerievna – candidate of medicine, senior scientific worker, work tel.: (8442) 35-29-51, home tel.: (8442) 31-65-  
40, e-mail: nikitinanatalia@inbox.ru.  
Yashina Yulia Victorovna – postgraduate student, work tel.: (8442) 35-29-51.  
Budkova Elena Victorovna – junior scientific worker, work tel.: (8442) 35-56-48.  
Doronina Irina Vladimirovna – postgraduate student, work tel.: (8442) 39-43-05.  
Pavlova Alla Borisovna – junior scientific worker, work tel.: (8442) 35-56-48.  
Zborovskaya Irina Alexandrovna – doctor of medicine, head of the Research Institute for clinical and experimental rheumatology,  
work tel.: (8442) 35-56-48.

2. Насонова В.А. Остеоартроз – проблема полиморбид-  
ности // Consilium medicum. – 2009. – Том 11. – № 2. – С. 5–8.

3. Носкова А.С. Абдоминальное ожирение как фактор  
развития остеоартроза коленного сустава. / А.С. Носкова,  
И.Г. Красивина, Л.Н. Долгова // Тер. Архив. – 2007. – Том 79. –  
№ 5. – С. 29–31.

4. Терешина Е.В. Роль жирных кислот в развитии воз-  
растного окислительного стресса. Гипотеза / Е.В. Терешина  
// Успехи геронтологии. – 2007. – Том 20. – № 1. – с. 59–64.

5. Chen X.P. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein re-  
ceptor-1: protein, ligands, expression and pathophysiological sig-  
nificance / X.P. Chen // Chin. Med. J. (Engl.). – 2007. – Vol. 120. –  
№ 5. – P. 421–426.

6. Conaghan P.G. Is progressive osteoarthritis an atheroma-  
tous vascular disease? / P.G. Conaghan, H. Vanharanta, P.A.  
Dieppe // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64 – № 11. – P. 1539–  
1541.

7. Gudimetla P. The influence of lipid-extraction method on  
the stiffness of articular cartilage. / P. Gudimetla, R. Crawford, A.  
Oloyede // Clin. Biomech. – 2007. – Vol. 22. – № 8. – P. 924–931.

8. Nakagawa T. LOX-1 expressed in cultured rat chondro-  
cytes mediates oxidized LDL-induced cell death-possible role of  
dephosphorylation of Akt / T. Nakagawa, T. Yasuda, H. Hoshika-  
wa // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2002. – Vol. 299. –  
№ 1. – P. 91–97.

УДК 616.613-003.7-08

© Б.К. Комяков, А.Н. Акимов, Н.С. Тагиров,  
И.Б. Лазаренко, Н.К. Гаджиев, 2010  
© B.K. Komyakov, A.N. Akimov, N.S. Tagirov, I.B.  
Lazarenko, N.K. Gadzhiev, 2010

## КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ КОРАЛЛОВИДНЫХ КАМНЕЙ

**Б.К. Комяков<sup>3</sup>, А.Н. Акимов<sup>1</sup>, Н.С. Тагиров<sup>2</sup>, И.Б. Лазаренко<sup>1</sup>, Н.К. Гаджиев<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Комяков Б.К.<sup>3</sup>, Акимов А.Н.<sup>1</sup>, Тагиров Н.С.<sup>2</sup>, Лазаренко И.Б.<sup>1</sup>, Гаджиев Н.К.<sup>4</sup> Комбинированное лечение коралловидных камней // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 65–68.

<sup>1</sup>Государственное управление здравоохранения «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы», Россия, 195257, Санкт-Петербург, Вавиловых 14, тел.: 8 (812) 555-32-32., e-mail: www.elizahosp.ru.

<sup>2</sup>Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая академия МЗ РФ» (ГОУ ВПО СПбПА МЗ РФ). Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: 8 (812) 245-06-46, e-mail spb@gpma.ru

<sup>3</sup>Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. Тел. (812) 543-96-09, факс: (812) 740-15-24, E-mail: mechnik@gmail.com

<sup>4</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (ВМедА). Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 6. Тел. /факс: (812) 274-9177, e-mail: post@www.vmeda.spb.ru

**Р е з ю м е :** Статья посвящена лечению коралловидных камней (КК) гиперпаратиреотидной этиологии. При обследовании пациентов у 15,3% больных с КК проба Говарда была положительной. Как первый этап лечения КК оперативные вмешательства на паращитовидных железах выполнены у 17 больных. Выявлено, что содержание общего кальция и фосфора крови были в пределах допустимых границ норм. В противоположность этому, содержание ионизированного кальция в сыворотке крови в дооперационном периоде у 82,3% больных превышало допустимые нормы. В послеоперационном периоде показатели ионизированного кальция крови нормализовались у всех больных.

**К л ю ч е в ы е с л о в а :** мочекаменная болезнь; коралловидные камни; коралловидный нефролитиаз; гиперпаратиреоз.

Komyakov B.K.<sup>3</sup>, Akimov A.N.<sup>1</sup>, Tagirov N.S.<sup>2</sup>, Lazarenko I.B.<sup>1</sup>, Gadzhiev N.K.<sup>4</sup> Combined coral calculi treatment // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 65–68.

<sup>1</sup>Saint Elizabeth Hospital, Russia, 195257, Saint-Petersburg, Vavilov str., 14, Tel.: 8(812) 555-32-32, e-mail: www.elizahosp.ru

<sup>2</sup>Educational state establishment of high professional education «St. Petersburg State Pediatric Medical Academy» (ESEHPE). Russia, 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2. Tel.: 8(812) 245-06-46, e-mail spb@gpma.ru

<sup>3</sup>St. Petersburg State Medical Academy named after I. I. Mechnikov (SPSMA). Russia, 195067, Saint-Petersburg, Piskarevskiy pr. 47. Tel.: 8(812) 534-24-23. E-mail: mechnik@gmail.com

<sup>4</sup>Military Medical Academy (MMA). Russia, 194044, Saint-Petersburg, Lebedeva str., 6. Tel.: (812) 274-9177, e-mail: post@www.vmeda.spb.ru

**S u m m a r y :** This article is devoted to modern methods of therapy in treatment of staghorn calculi. It is generally known that staghorn calculi are the most difficult form of kidney stone disease. According to data provided by the Ministry of Healthcare for the last four years illness rate has grown from 405,2 till 535,8 per 100 000 thousand people. The main objective of our research was to explore effectiveness of examination and treatment of patient with staghorn calculi with maximal removing of calculi and minimal painfulness while applying modern visualization and treatment methods. This aim was achieved owing to advanced pre-surgical examination, relevant antimicrobial therapy with due account for individual peculiarities of patient. Grounding on obtained information it may be concluded, that at the present time DLT is one of the most effective and safe methods of staghorn calculi treatment.

**K e y w o r d s :** kidney stone disease; staghorn calculi; maximal removing of calculi; extracorporeal shockwave lithotripsy.

**М**очекаменная болезнь (МКБ) – одно из самых распространенных урологических заболеваний, которым страдают от 1–5% до 20% населения разных стран мира. Последние данные Министерства Здравоохранения Российской Федерации свидетельствуют, что только за последние 4 года заболеваемость МКБ среди взрослого населения увеличилась с 405,2 до 535,8 на 100 000 населения [5, 6, 10]. МКБ занимает одно из первых мест среди урологических

заболеваний, составляя в среднем по России 34,2% и 30–40,5 из всего контингента урологических стационаров [3, 5].

Одной из самых сложных форм МКБ является МКБ с образованием коралловидных камней (КК), которая в силу особенностей этиологии и патогенеза, сложности клинического течения, отличается длительным скрытым и часто двухсторонним течением [1, 3, 8, 9]. Среди урологических пациентов КК встре-

чаются в 6–7% случаев. Такая форма МКБ имеет злокачественное течение, склонность к рецидивированию, к моменту диагностирования КК вызывают значительные деструктивные изменения в почках, что является частой причиной инвалидизации пациентов наиболее трудоспособного возраста [7]. Вышеуказанное говорит о том, что проблема своевременного диагностирования и лечения КК остаётся актуальной до настоящего времени.

Лечение так называемых сложных форм нефролитиаза, к числу которых относятся КК, является крайне непростой задачей, что сопряжено с большими техническими трудностями, травматичностью вмешательств и методов диагностики, высокой частотой осложнений. Даже при постоянном проведении метафилактики по поводу КК происходят грубые изменения всех структурных единиц почек. До 80-х годов прошлого столетия основным методом лечения КК были традиционные открытые оперативные вмешательства. Создание и развитие новых дистанционных, чрескожных, эндоскопических трансуретральных методов лечения МКБ позволило коренным образом изменить подход к выбору оперативного лечения КК [1, 9]. Комбинированное оперативное лечение КК является на сегодняшний день общепризнанным, что позволяет максимально удалить КК с применением малоинвазивных методов лечения.

**Ц е л ь и с с л е д о в а н и я .** Изучение эффективности лечения и обследования больных КК с использованием современных малоинвазивных методов визуализации и лечения коралловидного нефролитиаза.

**М а т е р и а л и м е т о д ы и с с л е д о в а н и я .** С 2004 года в урологическом отделении Елизаветинской больницы проведено лечение 157 больных с КК. При установке диагноза мы использовали классификацию КК, предложенную А.Г. Мартовым в соавт., согласно которой:

- К-I – неполный коралловый камень, основная масса которого занимает лоханку, при этом он имеет частичные отростки в чашечки почки;
- К-II – неполные коралловидные камни, занимающие лоханку или её часть и одну чашечку почки – менее 60% объёма чашечно-лоханочной системы почки;
- К-III – неполные коралловидные камни, занимающие лоханку и не менее 2-х чашечек почки – 60–80% объёма чашечно-лоханочной системы почки;
- К-IV – камни, занимающие всю чашечно-лоханочную систему или более 80% её объёма. В эту группу также можно отнести больных с крупными камнями почек, диаметр которых больше 3 см.

Возраст больных варьировал от 30 до 74 лет, средний возраст составлял  $45,8 \pm 7,2$  лет. Максимальное количество больных (92) было в возрасте от 37 до 55 лет (58,5%), что указывает на социально-экономическую значимость данной проблемы. Среди 157 пациентов с КК 55,4% (87) больных были мужчинами и 70 (44,6%) – женщинами. Односторонние КК диагностированы у 116 (73,9%) больных, двухсторонние – у 41



Рис. 1. Результат диагностики методом МСКТ: объёмная реконструкция коралловидного камня левой почки

(26,1%) пациента. Рецидивные КК выявлены у 59 (37,6%) больных и у 98 (62,4%) – первичные.

Всем пациентам с КК проводилось комплексное стационарное обследование, включающее лабораторные, лучевые (ультразвуковые, рентгенологические, радиоизотопные методы), эндоскопические методы исследования, а также выполнена спиральная компьютерная томография, которая проводилась на 16-детекторном мультиспиральном компьютерном томографе (МСКТ) Aquilion фирмы Toshiba (Япония).

**Р е з у л ь т а т ы и с с л е д о в а н и я и и х о б с у ж д е н и е .** Выбор тактики лечения зависел от размера и конфигурации КК. При определении размеров и плотности КК наиболее ценную информацию получали при использовании результатов МСКТ (рис 1). Особенностью МСКТ является исходно объёмный характер сканирования. Получаемые при этом данные представляют собой единый «информационный массив», что облегчает реконструкцию трёхмерных изображений анатомических структур изучаемого объекта. МСКТ с выполнением трёхмерных реконструкций изображения является высокоинформативным, неинвазивным диагностическим методом, с помощью которого можно получить исчерпывающую информацию практически о любой зоне клинического интереса.

Получаемые данные отличаются высокой точностью и объективностью, при этом осуществляется анатомо-функциональная оценка окружающих органов и тканей. Появляется возможность ретроспективной реконструкции срезов с варьирующим шагом, уменьшается лучевая нагрузка и риск инфицирования мочевых путей.

Распределение по размеру конкремента по данным рентгенологического обследования и спираль-

Таблица 1  
Распределение коралловидных конкрементов  
по размерам

Линейный размер конкрементов (М ± m)	Количество конкрементов	
	Абсолютное число	% от общего числа
3,7 ± 0,4мм	38	24,3
4,8 ± 0,6мм	26	16,5
6,7 ± 0,5мм	57	36,3
7,6 ± 0,3мм	16	10,2
9,3 ± 0,4мм	20	12,7
Всего	157	100

ной компьютерной томографии выглядело, как указано в таблице 1.

Как видно из приведённой таблицы, наиболее крупную группу больных составили пациенты (57), у которых конкременты имели размеры 6,7 ± 0,5мм. Наименьшее число больных (15) имели конкременты размерами 7,6 ± 0,3мм. При выполнении мультиспиральной компьютерной томографии также определялась средняя плотность конкремента в единицах Hounsfield (HU). Результаты данных компьютерной денситометрии приведены в таблице 2.

Таблица 2  
Результаты компьютерной денситометрии  
коралловидных камней

Средняя плотность коралловидных камней (М ± m)	Количество конкрементов	
	Абсолютное число	% от общего числа
450 ± 34 HU	30	19,2
650 ± 51 HU	63	40,1
874 ± 23 HU	38	24,2
1015 ± 49 HU	26	16,5
Всего	157	100

Как видно из данной таблицы, наиболее часто встречались КК плотностью 650 ± 51HU, что выявлено у 63 (40,1%) больных.

Выбор лечебной тактики определялся объёмом и средней плотностью камня. Дистанционная литотрипсия (ДЛТ) выполнена у 97 (61,8%) больных как монотерапия. ДЛТ выполнялась на литотрипторах фирмы Dornier, Siemens и Урат П под внутривенной анестезией с применением комбинированных современных седативных и наркотических анальгетиков. До проведения ДЛТ всем пациентам проводилась адекватная антибактериальная терапия с учётом микрофлоры и их чувствительности к антибактериальным препаратам.

Особенности ДЛТ при коралловидном нефролитиазе определяются, прежде всего, стадией КК и структурной плотностью КК, что и является предиктором, определяющим эффективность проведения литотрипсии и кратность сеансов ДЛТ. Увеличение средней плотности КК (КК-I, КК-II) приводит к увеличению среднего количества повторных сеансов

ДЛТ. При проведении дистанционной литотрипсии старались, прежде всего, разрушить лоханочную часть камня или часть, обращенную в сторону лоханочно-мочеточникового сегмента. При наличии стент-катетера или нефростомического дренажа за первый сеанс ДЛТ старались достичь максимально возможной дезинтеграции камня с учётом соотношения низко- и высокоэнергетических режимов, частоты и количества импульсов за один сеанс. Наименьшее количество сеансов литотрипсии требовали КК со средней плотностью 650 ± 51 HU (1,3–2,5 сеанса). Конкременты плотностью 1015 ± 49 HU разрушались наименее эффективно, что потребовало проведения 3,5–4,2 сеансов ДЛТ. У всех 97 больных поэтапно удалось достичь полного или частичного фрагментирования КК. Многократность проведения дистанционной литотрипсии (4–6) сеансов связана с необходимостью «этапной фрагментации» КК, дезинтеграцией сместившихся в чашечки (особенно в нижнюю) крупных осколков КК и формирующихся протяжённых «каменных дорожек». Повторные сеансы ДЛТ выполнялись через 3–7 дней, а также применялась поэтапная госпитализация. После выполнения литотрипсии всем больным на 2–3-и сутки выполняли обзорный снимок мочевых путей и ультразвуковое исследование, по показаниям – внутривенную урографию. У 27 (21,7%) пациентов ДЛТ сочеталась с контактной уретеролитотрипсией (КУЛТ), необходимость выполнения которой была обусловлена наличием крупных фрагментов камней и больших размеров «каменных дорожек» в мочеточнике после проведения ДЛТ.

Дренирование верхних мочевых путей (ВМП) было выполнено нами у 90 (92,8%) пациентов. Одним из значимых осложнений дистанционной литотрипсии является формирование «каменной дорожки», создающей риск атаки острого пиелонефрита. Характеристика методов лечения и дренирования ВМП при формировании «каменной дорожки» представлена в таблице 3.

Таблица 3  
Методы дренирования верхних мочевых путей с целью ликвидации «каменной дорожки» после ДЛТ

Методы лечения	Количество пациентов	
	Абсолютное количество	Процентное соотношение
Мочеточниковый катетер	7	7,8
Катетер-стент	31	34,5
Всего пациентов	90	100

Из клинически значимых осложнений после ДЛТ обострение хронического пиелонефрита отмечено у 34 (35,1%) пациентов, подкапсульная гематома – у 6 (6,2%) больных. Макрогематурия, требующая назначения гемостатической терапии зафиксирована у 14 (15,5%) пациентов.

З а к л ю ч е н и е. Таким образом, применение современных методов обследования, соблюдение пра-



вил предоперационной подготовки мочевых путей позволяет определить метод лечения КК с учетом индивидуальных особенностей мочевых путей, что позволяет уменьшить негативные последствия оперативного пособия и создать предпосылки для наиболее благоприятного течения нефролитиаза в послеоперационном периоде. Улучшение результатов лечения КК может быть достигнуто с учётом таких критериев, как локализация, объём и структурная плотность КК. Использование МСКТ позволяет детализировать показания и прогнозировать эффективность различных методов лечения КК. Основными особенностями МСКТ являются объективность, высокая разрешающая способность, возможность создания трехмерного и виртуального изображения органа, пораженного КК.

ДЛТ, при соблюдении отбора больных, является высокоэффективным и наиболее безопасным методом лечения больных КК. Данный вид лечения КК камней имеет ряд преимуществ перед традиционными оперативными вмешательствами: минимальное количество послеоперационных осложнений, легкая переносимость, короткий период реабилитации и восстановления трудоспособности, отсутствие нарушения целостности мочевых путей и психической травмы от проведенного оперативного пособия.

#### Список литературы

1. Абоян И.А. Роль дистанционной литотрипсии в лечении коралловидного нефролитиаза / И.А. Абоян, С.В. Павлов, В.Э. Абоян, А.В. Волдохин // Материалы Пленума правления Российского общества урологов (Сочи, 28–29 апреля 2003). – М., 2003. – С. 34.

#### Сведения об авторах:

Комяков Борис Кириллович – доктор медицинских наук, профессор, главный уролог Санкт-Петербурга, заведующий кафедрой урологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. Тел.: 8 (812) 510-35-24

Акимов Александр Николаевич – кандидат медицинских наук, заведующий урологическим отделением больницы святой Преподобномученицы Елизаветы, Тел.: 8 (812) 555-05-89, e-mail: ruslana73nair@mail.ru

Тагиров Наир Сабирович – кандидат медицинских наук, врач-уролог, доцент кафедры патофизиологии педиатрической академии. Тел.: 8 (812) 555-32-32, e-mail: ruslana73nair@mail.ru

Лазаренко Игорь Борисович – врач-уролог урологического отделения больницы святой Преподобномученицы Елизаветы. Тел.: 8 (812) 555-32-32, e-mail: lazar23gyggan@vmail.ru

Гаджиев Нариман Казиханович – клинический ординатор Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Тел.: 8 (812) 326-35-47.

#### Information about the authors:

Komyakov Boris Kirillovich – doctor of medicine, professor, head of Saint-Petersburg urologic association, chief of department of urology of State Medical Academy named after I.I. Mechnikov. Work tel.: 8(812) 510-35-24.

Akimov Aleksandr Nicolayevich – candidate of medical sciences, assistant of department of urology of State Medical Academy named after I.I. Mechnikov, chief of urology department of Saint Elizabeth Hospital. Work tel.: 8(812) 555-05-89, e-mail: ruslana73nair@mail.ru

Tagirov Nair Sabirovich – candidate of medical sciences, urologist, associate professor of the department of Pediatric Medical Academy. Work tel.: 8(812) 555-32-32, e-mail: ruslana73nair@mail.ru

Lazarenko Igor Borisovich – urologist of urology department of Saint Elizabeth Hospital. Work tel.: 8(812) 555-32-32, e-mail: lazar23gyggan@vmail.ru

Gadjiev Nariman Kazihanovich – resident in urology of Military Medical Academy. Work tel.: 8(812) 326-35-47.

2. Александров В.П. Перкутанная нефролитотомия и её сочетание с последующей ДЛТ / В.П. Александров, А.Б. Мелконян, О.Л. Тиктинский, В.А. Семёнов // Материалы Пленума правления Российского общества урологов (Сочи, 28–29 апреля 2003). – М., 2003. – С. 367.

3. Аляев Ю.Г. Малоинвазивная чрескожная хирургия почек и верхних мочевых путей / Ю.Г. Аляев, Н.А. Григорьев // Врачебное сословие. – 2006. – № 5–6. – С. 8–14.

4. Дзеранов Н.К. Дистанционная литотрипсия в комплексном лечении коралловидного нефролитиаза единственной почки / Н.К. Дзеранов, В.И. Борисик, Э.К. Яненко, С.А. Москаленко // Материалы Пленума правления Всероссийского общества урологов. – 1998. – С. 291–292.

5. Дзеранов Н.К. Лечение мочекаменной болезни – комплексная медицинская проблема / Н.К. Дзеранов, Д.А. Бешлиев // Урология. – 2003. – Приложение: Consilium-medicum. – С. 18–22.

6. Лопаткин Н.А. Коралловидный нефролитиаз / Н.А. Лопаткин, Э.К. Яненко // Урология и нефрология. – 1994. – № 1. – С. 5–8.

7. Лопаткин Н.А. Дистанционная ударноволновая литотрипсия в лечении камней при аномалиях почек и верхних мочевых путей / Н.А. Лопаткин, Н.К. Дзеранов, Д.А. Бешлиев, С.А. Москаленко // Урология и нефрология. – 1999. – № 1. – С. 12–16.

8. Soygur T. Effect of potassium citrate therapy on stone recurrence and residual fragments after Shockwave lithotripsy in lower caliceal calciumoxalate urolithiasis: a randomized controlled trial / T. Soygur, A. Akbay, S. Kupeli // J. Endourol. – 2002. – Vol. 16 (3). – P. 149–152.

9. Tiselius H.-G. Guidelines on urolithiasis / H.-G. Tiselius, D. Ackermann, P. Alken // Eur. Assoc. Urol. – 2002. – Vol. 1. – P. 45–58.

10. Trinchieri A. Increase in the Prevalence of Symptomatic Upper Urinary tract Stones during the Last Ten Years / A. Trinchieri, F. Coppi, E. Montanari, A. Del Nero // Eur. Urol. – 2000. – Vol. 37. – P. 23–25.

УДК 616.12-089:615.27:616.831

© З.А. Суслина, Л.А. Бокерия, М.А. Пирадов, А.И. Малашенков, Н.А. Ахмаджонува, П.А. Федин, Ю.В. Родионова, О.Ю. Реброва, М.В. Кротенкова, А.В. Лагутин, А.С. Клочков, 2010

© Z.A. Suslina, L.A. Bokeriya, M.A. Piradov, A.I. Malashenkov, N.A. Akhmadzhonova, P.A. Fedin, Yu.V. Rodionova, O.Yu. Rebrova, M.V. Krotenkova, A.V. Lagutin, A.S. Klochkov, 2010

## ЦИТОФЛАВИН КАК СРЕДСТВО ПРОФИЛАКТИКИ ПОРАЖЕНИЙ МОЗГА В КАРДИОХИРУРГИИ

**З.А. Суслина, Л.А. Бокерия, М.А. Пирадов, А.И. Малашенков, Н.А. Ахмаджонува,  
П.А. Федин, Ю.В. Родионова, О.Ю. Реброва, М.В. Кротенкова, А.В. Лагутин, А.С. Клочков**

*Научный центр неврологии РАМН, Москва, Россия*

*Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва, Россия*

Суслина З.А., Бокерия Л.А., Пирадов М.А., Малашенков А.И., Ахмаджонува Н.А., Федин П.А., Родионова Ю.В., Реброва О.Ю., Кротенкова М.В., Лагутин А.В., Клочков А.С. Цитофлавин как средство профилактики поражений мозга в кардиохирургии // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 69–74.

<sup>1</sup>Научный центр неврологии Российской академии медицинских наук, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе д. 80.

<sup>2</sup>Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Российской академии медицинских наук, 121552, г. Москва, Рублевское шоссе, 135, тел.: 8 (495) 414-75-90

**Р е з ю м е :** Поражение Центральной нервной системы (ЦНС) является одним из основных осложнений аортокоронарного шунтирования (АКШ) и протезирования клапанов сердца в условиях искусственного кровообращения, в связи с чем, защита мозга от ишемии является важнейшей составляющей в системе предоперационных мероприятий в кардиохирургии. Выполнено проспективное, контролируемое, безвыборочное исследование по оценке эффективности антиоксиданта цитофлавина у 103 больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и приобретенными пороками сердца, которым проводили операции АКШ и протезирования сердечных клапанов. Больные были разделены на 4 группы: 1-основная группа, состояла из 32 пациентов с ИБС (средний возраст  $55,7 \pm 7,9$  года), у которых было выполнено АКШ и вводился цитофлавин (3 суток до и 3 суток после операции по 20 мл в/в капельно), 2-контрольная группа, в которой 40 больным (средний возраст  $48,2 \pm 12,6$  года) с такой же патологией, препарат ни до, ни после АКШ не вводился. 3-основная группа, где 13 пациентам (средний возраст  $53,1 \pm 8,4$  года) проводилось протезирование клапанов и цитофлавин вводился по той же схеме, что и в 1 группе. 4-контрольная группа, состоявшая из 18 больных (средний возраст  $48,2 \pm 12,6$  года), где также проводилось протезирование клапанов, но препарат не вводился. В отдаленном послеоперационном периоде (спустя 1 месяц) установлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) улучшение в группе 1 по сравнению с группой 2 по параметрам динамической составляющей психической деятельности, оперативной памяти и долговременной памяти, а также четкая тенденция к улучшению в группе 3 по сравнению с 4 группой по этим же трем основным анализируемым параметрам. Более того, во 2 группе больных, не получавших препарат, отмечено достоверное ухудшение состояния больных по параметру долговременная память ( $p = 0,028$ ) и явная тенденция к ухудшению в группе 4 по параметрам как оперативной, так и долговременной памяти. Цитофлавин является эффективным антиоксидантом, оказывая достоверное нейропротективное действие при проведении операций АКШ в условиях искусственного кровообращения на показатели интеллектуально-мнестических функций и аффективной сферы у данной категории больных. Цитофлавин улучшает абсолютные параметры долговременной и оперативной памяти у лиц с протезированием сердечных клапанов. Цитофлавин влияет на улучшение абсолютных нейрофизиологических параметров когнитивных ВП Р300, уменьшая латентность и увеличивая амплитуду у больных перенесших операции АКШ и протезирования сердечных клапанов. Препарат рекомендуется для применения в клинической практике у больных с ИБС и патологией клапанов, подвергающихся операциям АКШ и протезирования клапанов в условиях искусственного кровообращения.

**К л ю ч е в ы е с л о в а :** нейропротекция; аорто-коронарное шунтирование; цитофлавин.

Suslina Z.A., Bokeriya L.A., Piradov M.A., Malashenkov A.I., Akhmadzhonova N.A., Fedin P.A., Rodionova Yu.V., Rebrova O.Yu., Krotenkova M.V., Lagutin A.V., Klochkov A.S. Cytoflavin as a preventive means for brain lesions in cardiac surgery // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 69–74.

<sup>1</sup>Scientific Center of Neurology of the Russian Academy of Medical Sciences, 125367, Moscow, Volokolamsk highway, 80.

<sup>2</sup>A.N. Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of the Russian Academy of Medical Sciences, 121552, Moscow, Rublevsky highway, 135, tel.: 8 (495) 414-75-90.

**S u m m a r y :** Acute stroke is one of the most important complications of coronary artery bypass grafting surgery (CABG) and valve replacement in the setting of assisted circulation. Therefore the cerebral protection becomes the crucial part of preoperative care. We performed prospective randomized controlled trial to estimate the efficacy of cytoflavin in 103 patients with ischemic heart disease (ICD) and acquired valve disease who undergone CABG and valve replacement surgery. The patients were divided into 4 groups. Group 1 (main) consisted of 32 patients with ICD (mean age  $55.7 \pm 7.9$  years) who underwent CABG and received 20 ml of cytoflavin i.v. in 3 consecutive days before and 3 days after surgery. Group 2 (control) included 40 patients with ICD (mean age  $48.2 \pm 12.6$  years) and CABG without cytoflavin. Thirteen patients with valve disease (mean age  $53.1 \pm 8.4$  years) were randomized in Group 3 (main); they underwent valve replacement and were treated with cytoflavin using the same regimen (20 ml i.v. in 3 days before and 3 days after surgery). Group 4 (control) was comprised of 18 patients with valve disease (mean age  $48.2 \pm 12.0$  years) and surgery without cerebral protection with cytoflavin. One month after the intervention significant improvement ( $p < 0.05$ ) was observed in Group 1 vs. Group 2 in the dynamic modality of cognitive performance, recent memory and long-term memory, and clear trend to improvement in the same variables in Group 3 vs. Group 4. Moreover, in Group 2 (CABG without treatment) significant deterioration was observed in long-term memory ( $p = 0.028$ ), along with the distinct trend towards worsening in Group 4 in recent and long-term memory. As an effective antioxidant, cytoflavin renders reliable neuroprotective effect in patients who underwent CABG in the setting of assisted circula-

lation and improves cognitive functioning and emotional well-being. Cytoflavin ameliorates absolute characteristics of long-term and recent memory in patients after valve replacement surgery. Cytoflavin improves absolute parameters of cognitive evoked potentials (P300) decreasing the latency and increasing the amplitude in patients after CABG and valve replacement. Cytoflavin is recommended for use in patients with ICD and acquired valve disease who underwent CABG and valve replacement in the setting of assisted circulation.

**К е й в о р д с :** neuroprotection; aorta-coronary bypass surgery; Cytoflavin.

Одним из основных осложнений аортокоронарного шунтирования (АКШ) и протезирования клапанов сердца в условиях искусственного кровообращения является поражение центральной нервной системы (ЦНС) [1, 9, 11, 12]. По данным мировой статистики от 1 до 9% больных, подвергающихся операциям на сердце с применением аппаратов искусственного кровообращения (АИК), переносят инсульт, у 6% пациентов в послеоперационный период развивается персистирующее вегетативное состояние, летальные исходы составляют только лишь при аортокоронарном шунтировании (АКШ) около 2%. Стремительный прогресс современных технологий в кардиохирургии позволил значительно сократить частоту фатального и грубого поражения головного мозга. На первый план вышли менее выраженные церебральные нарушения, проявляющиеся в первую очередь изменениями высших психических (когнитивных) функций. Прежде всего, речь идет об энцефалопатиях, частота встречаемости которых стала достигать в послеоперационном периоде до 40-90% [14, 15, 16, 18, 23, 25].

Все церебральные осложнения вследствие кардиохирургических вмешательств делят на два типа [22]: 1 тип – преходящее нарушение мозгового кровообращения, инсульт, смерть вследствие инсульта или гипоксической энцефалопатии; 2 тип – ухудшение интеллектуальной функции, спутанность сознания, возбуждение, дезориентация, нарушение памяти или неметаболические судорожные припадки без признаков фокального повреждения. В настоящее время выдвинута концепция постоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) – когнитивного расстройства, развивающегося в раннем и сохраняющегося в позднем послеоперационном периоде, клинически проявляющегося в виде нарушений памяти, трудности сосредоточения (концентрации) внимания и нарушений других когнитивных функций (мышления, речи и т. п.), подтвержденного данными нейропсихологического тестирования. Практическая значимость концепции ПОКД стоит в возможностях ранней диагностики когнитивных расстройств и раннего начала нейропротективного лечения [6].

Основным методом оценки ПОКД является использование серии количественных нейропсихологических тестов [2], которые позволяют выявить умеренные нарушения когнитивных функций, корреляты которых в повседневной жизни мало изучены. Дополнительно к нейропсихологическому тестированию целесообразно исследование вызванных потенциалов, демонстрирующее определенную чувствительность к послеоперационным нарушениям функций ЦНС, в частности когнитивный вызванный потенциал P300.

Не вызывает сомнений, что важно не только хорошо прооперировать больного, но и в максимальной степени защитить его от возможных осложнений, связанных с применением аппарата искусственного кровообращения (АИК) [13]. Поэтому разработка и совершенствование методов профилактики церебральных осложнений уже на этапе подготовки больного к кардиоваскулярным операциям, выдвигаются на первый план.

С целью уменьшения количества и тяжести послеоперационных церебральных осложнений после кардиохирургических операций, а также расширения диапазона показаний к ним, в последние годы усиленно разрабатывается направление защиты мозга от ишемии. Учитывая роль активации процессов перекисного окисления липидов в повреждении клеток мозга при ишемии и гипоксии, одним из многообещающих видов нейропротекции следует считать применение препаратов, относящихся к группе антиоксидантов. Наиболее перспективными в клинической практике к настоящему времени оказались соединения, синтезированные на основе янтарной кислоты. Одним из таких препаратов является Цитофлавин, относящийся к водорастворимым антиоксидантам биогенного типа. Основной его компонент – соль янтарной кислоты (сукцинат), под влиянием которой значительно уменьшается или полностью компенсируется постгипоксический метаболический ацидоз различного происхождения. Соединения янтарной кислоты широко применяются при гипоксических состояниях различной этиологии, однако в литературе нам не встретились работы, посвященные применению Цитофлавина в качестве средства, предназначенного для профилактики церебральной ишемических послеоперационных осложнений. Разработка рациональных методик пред-, интра- и послеоперационной защиты головного мозга является крайне актуальным вопросом в кардиохирургии, решение которого будет способствовать снижению частоты развития церебральных нарушений.

**Ц е л ь и с с л е д о в а н и я .** Изучение эффективности применения антиоксиданта цитофлавина, в качестве метаболического нейропротектора при проведении АКШ и операции протезирования сердечных клапанов в системе мер по пред- и послеоперационной защите головного мозга.

**М а т е р и а л и м е т о д ы и с с л е д о в а н и я .** Обследовано 103 больных (94-мужчины и 9-женщин) с ИБС и приобретенными пороками сердца, которым проводили операции АКШ и протезирования сердечных клапанов. Больные были разделены на 4 группы: 1-основная группа, состояла из 32 пациентов с ИБС (средний возраст  $55,7 \pm 7,9$  года), которым

до (3 суток) и после операции АКШ (3 суток) вводился внутривенно капельно препарат цитофлавин в дозировке 20 мл на 200 мл физ. раствора; 2-контрольная группа, в которой 40 больным (средний возраст  $48,2 \pm 12,6$  года) с такой же патологией, которым препарат ни до, ни после АКШ не вводился; 3-основная группа, где 13 пациентам (средний возраст  $53,1 \pm 8,4$  года) проводилось протезирование клапанов и цитофлавин вводился по той же схеме, что и в 1 группе; 4-контрольная группа, состоявшая из 18 больных (средний возраст  $48,2 \pm 12,6$  года), где также проводилось протезирование клапанов, но препарат не вводился.

Основные параметры проведенных операций приведены в табл. 1. При этом каких-либо статистически значимых различий по длительности искусственного кровообращения (ИК) и температуре операций между 1–2 и 3–4 группами выявлено не было.

Таблица 1  
Длительность ИК и температура операций в исследуемых группах

Группы (число больных)	Длительность ИК (мин)	Температура (°C)
1 группа (n = 32)	$91 \pm 29$	$30,7 \pm 3,3$
2 группа (n = 40)	$98 \pm 27$	$30,5 \pm 3,0$
3 группа (n = 13)	$156 \pm 79$	$28,7 \pm 2,1$
4 группа (n = 18)	$147 \pm 48$	$28,1 \pm 2,1$

Всем больным проводились тщательные общеклинические и неврологические осмотры в динамике (до операции, спустя 7–10 дней после операции и через месяц после операции) и магнитно-резонансная томография (МРТ) на аппарате Magnetom Symphony 1.5 T (Siemens) в различных режимах, включая режим диффузии как наиболее чувствительный индикатор ранних ишемических поражений мозга – до и после операции. Следует особо подчеркнуть, что в исследование брались только те больные, у которых ни при неврологических осмотрах, ни при МРТ исследовании в дооперационный период не выявлялись какие-либо патологические изменения со стороны ЦНС. Дуплексное сканирование магистральных артерий головы было выполнено на аппарате Logic 9 (General Electric). Всем больным проводилась оценка когнитивных вызванных потенциалов Р300 на аппарате «Нейро-МВП» (Россия) и нейропсихологическое тестирование. Последние два обследования были выполнены по одной и той же схеме – за 4 дня до операции, на 7–10 сутки после операции и через месяц после операции.

При нейропсихологическом тестировании исследовалась динамика психической деятельности, оперативная память (ОП), долговременная память (ДП). Нейропсихологическое обследование включало пробы, направленные на оценку состояния функций внимания, памяти, интеллектуальной и динамической составляющих высшей нервной деятельности (ВНД). Обработка полученных данных включала количест-

венный и качественный анализ полученных результатов. Анализировались качественные особенности нарушений, определялись типы ошибок. Оценивались степень выраженности нарушений, возможность коррекции больным допущенных ошибок. Оценка выявленных нарушений проводилась по шкале Ж.М. Глоzman [3]: (0 баллов – проба выполняется без ошибок; 1 балл – единичные негрубые ошибки, самостоятельная коррекция которых доступна больным без участия исследователя; 2 балла – множество многократно возникающих ошибок, коррекция которых производится больным по подсказке исследователя; 3 балла – стабильные некорректируемые нарушения). Во время проведения нейропсихологического обследования учитывались динамические и регуляторные показатели выполнения заданий. Обращалось внимание на нейродинамические характеристики психической деятельности: колебания произвольного внимания и умственной работоспособности, замедленность темпа работы, трудности переключения, истощаемость. Оценивалась также возможность регуляции и контроля за выполнением заданий со стороны пациента. Отмечались: импульсивность, отвлекаемость, невозможность самостоятельной коррекции ошибок пациентом. Анализ результатов проводился в соответствии с принципами, разработанными А.Р. Лурия, в соответствии с концепцией о трех функциональных блоках мозга, каждый из которых обеспечивает свой аспект психической деятельности в системе ее мозговой организации [8].

Исследование когнитивных вызванных потенциалов Р300 обеспечивало прежде всего объективную оценку оперативной памяти и внимания.

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки, имевшие нормальное распределение, описывались средними (M) и средне-квадратическими отклонениями (s). Количественные признаки с распределениями, отличными от нормального, а также качественные порядковые признаки описывались медианами (Me) и квартилями (нижним, LQ, и верхним, UQ). Остальные качественные признаки описывались абсолютными и относительными частотами их значений. Проверка гипотез о виде распределений осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для количественных и качественных порядковых признаков сравнение несвязанных групп проводилось с использованием теста Манна-Уитни. Для качественных признаков с целью сравнения несвязанных групп проводился анализ таблиц сопряженности с использованием критерия Хи-квадрат с поправкой Йетса и точного критерия Фишера. При анализе динамики применялся дисперсионный анализ по методу Фридмана. Корреляционный анализ выполнялся методом Спирмена. Во всех видах статистического анализа различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$ .

Результаты исследования и их обсуждение.

#### А. Исследование когнитивных вызванных потенциалов Р300

Группы больных с АКШ (первая-вторая), а также группы больных с протезированием клапанов (третья-четвертая) оказались исходно сопоставимыми между собой по исследуемым параметрам когнитивных вызванных потенциалов Р300 (табл. 2). Через месяц после операции АКШ у больных 1 группы отмечена положительная динамика показателей в виде уменьшения латентности пика Р300 с 356 мсек до 342 мсек с возрастанием амплитуды с 5,9 мкВ до 6,7 мкВ, что указывает на улучшение состояния когнитивных функций (процессов опознания, дифферен-

цировки стимулов, увеличения объема оперативной памяти).

В то же время во 2-й контрольной группе параметры Р300 существенно не изменились в эти же сроки. Полученные данные свидетельствуют о положительном нейропротективном действии цитофлавина, которое, хотя и не достигает достоверных отличий из-за относительно малой выборки, но имеет четкую позитивную тенденцию в абсолютных величинах.

В обеих группах больных с патологией клапанов через месяц после операции не отмечалось каких-либо значимых отличий по нейрофизиологическим параметрам от дооперационных значений, хотя определено судить об этом затруднительно вследствие небольшого числа повторных обследований, связанных с неявкой иногородних больных на контрольные тесты.

Таблица 2

Результаты исследования когнитивных вызванных потенциалов Р300

Группа	Параметры Р300	Сроки исследования	
		До операции (за 3 дня) мсек	Через месяц после операции мсек
1 (АКШ+Ц)	Латентность Амплитуда	356 ± 53 (n = 23) 5,9 [3,8; 7,2] (n = 23)	342 ± 21 (n = 19) 6,7 [4,5; 8] (n = 19)
2 (АКШ)	Латентность Амплитуда	366 ± 63 (n = 35) 6,9 [4,4; 9,5] (n = 34)	363 ± 39 (n = 22) 6,6 [4,5; 9,2] (n = 18)
3 (ПК+Ц)	Латентность Амплитуда	345 ± 65 (n = 13) 7,4 [5,7; 11,4] (n = 12)	355 ± 51 (n = 3) 10,5 [10,5; 12] (n = 2)
4 (ПК)	Латентность Амплитуда	349 ± 36 (n = 16) 5,2 [2,4; 12,7] (n = 15)	338 ± 4 (n = 4) 6,1 [5,7; 7,6] (n = 4)

\* P = 0,033 при сравнении с группой 1;

\*\* P = 0,017 при сравнении с группой 3

#### Б. Нейропсихологическое тестирование

Группы больных с АКШ (1 и 2), а также группы больных с протезированием клапанов (3 и 4) были исходно сопоставимы по исследуемым параметрам нейропсихологического тестирования (табл. 3). В отдаленном послеоперационном периоде (спустя 1 месяц) установлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) улучшение в группе 1 по сравнению с группой 2 по параметрам динамической составляющей психической де-

ятельности, оперативной памяти и долговременной памяти, а также четкая тенденция к улучшению в группе 3 по сравнению с 4 группой по этим же трем анализируемым параметрам. Более того, во 2 группе больных отмечено достоверное ухудшение состояния больных по параметру долговременная память ( $p = 0,028$ ) и явная тенденция к ухудшению в группе 4 по параметрам как оперативной, так и долговременной памяти.

Таблица 3

Результаты нейропсихологического тестирования

	Параметры, число случаев	До операции (за 4 дня)	Через месяц после операции	P (тест Вилкоксона)
1 (АКШ+Ц)	Д (n = 26)	1 [1; 2]; 1,4 ± 1,0	1 [1; 2]; 1,0 ± 0,7	0,016 *
	ОП (n = 26)	1 [1; 2]; 1,5 ± 1,1	1 [0; 2]; 1,2 ± 1,0	0,012 *
	ДП (n = 26)	2 [2; 2]; 2,0 ± 0,6	2 [1; 2]; 1,7 ± 0,6	0,038 *
2 (АКШ)	Д (n = 17)	1 [0; 2]; 1,2 ± 1,2	2 [1; 2]; 1,4 ± 0,9	0,201
	ОП (n = 31)	1 [1; 2]; 1,5 ± 1,0	2 [1; 2]; 1,6 ± 0,8	0,256
	ДП (n = 28)	2 [2; 2]; 2,0 ± 0,6	2 [2; 2]; 2,2 ± 0,5	0,028 *
3 (ПК+Ц)	Д (n = 6)	1 [1; 2]; 1,2 ± 1,1	1 [1; 2]; 0,3 ± 0,5	0,109
	ОП (n = 5)	1 [1; 2]; 1,9 ± 0,9	1 [1; 2]; 1,0 ± 0	0,361
	ДП (n = 5)	1 [1; 2]; 2,0 ± 0,7	1 [1; 2]; 1,4 ± 0,5	1,000
4 (ПК)	Д (n = 5)	1 [1; 2]; 1,8 ± 0,8	1 [1; 2]; 1,4 ± 0,5	0,225
	ОП (n = 5)	1 [1; 2]; 1,7 ± 0,9	1 [1; 2]; 2,0 ± 1,2	0,423
	ДП (n = 5)	1 [1; 2]; 1,8 ± 0,7	1 [1; 2]; 2,2 ± 0,4	1,000

Примечание. ОП – оперативная память; ДП – долговременная память; Д – динамическая составляющая психической деятельности; \* –  $p < 0,05$ .

Таким образом, наиболее успешный выход после операций наблюдался в основных группах пациентов (1 и 3), получавших курс цитофлавина, положительный эффект которого проявлялся в виде уменьшения времени выполнения заданий и отсутствия колебаний уровня продуктивности.

**З а к л ю ч е н и е .** Для выявления нейропротективного воздействия препарата Цитофлавин на состояние психических процессов у больных, перенесших операции АКШ и протезирования сердечных клапанов, было проведено нейропсихологическое и нейрофизиологическое исследование ВПР300. Полученные результаты показывают, что практически у всех больных до начала лечения выявлялись те или иные нарушения когнитивных, но не общеклинических неврологических функций, из которых ведущими были сужение объема отсроченного воспроизведения, повышенная тормозимость следов памяти в условиях кратковременной интерференции и снижение уровня нейродинамики, включая объем активного внимания. Когнитивные нарушения (КН), как упоминалось ранее, являются частым и серьезным осложнением кардиохирургических операций. Они могут увеличивать длительность пребывания больного в стационаре, снижать качество жизни после операции, затруднять процесс реабилитации и возврата к активной деятельности [17, 23].

Результаты проспективного исследования показывают улучшение параметров когнитивных ВП Р300 после операции в основных группах по сравнению с контрольными, что можно связать с нейропротективным действием цитофлавина на головной мозг. Клинический эффект антиоксиданта-нейропротектора цитофлавина у больных основных групп с различной кардиальной патологией, проявляется изменениями объема оперативной и долговременной памяти, в сторону стабильного прироста ее продуктивности по сравнению с пациентами контрольных групп.

Данные исследования позволяют считать что, применение препарата Цитофлавин оказывает положительный клинический эффект и быстрее возвращает больных к активной жизни. Субъективные ощущения больных подтверждаются положительной динамикой состояния когнитивных функций, выявляемой при повторных исследованиях вызванных потенциалов Р300. Благоприятное терапевтическое действие препарата, наиболее вероятно обусловлено улучшением микроциркуляции и метаболизма в головном мозге. Полученные результаты позволяют рекомендовать Цитофлавин для широкого клинического применения у пациентов, подвергающихся операциям на сердце с применением аппаратов искусственного кровообращения с целью предупреждения ишемических и гипоксических поражений головного мозга.

#### Список литературы

1. Бузиашвили Ю.И. Влияние искусственного кровообращения на состояние когнитивных функций у больных ишемической болезнью сердца / Ю.И. Бузиашвили, С.Г. Ам-

батьелло // Журнал неврологии и психиатрии.– 2005.– № 1.– С. 30–35.

2. Бокерия Л.А. Методы оценки неврологических исходов в кардиохирургии / Л.А. Бокерия, Е.З. Голухова, А.Г. Полунина // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.– 2005.– № 1.– С. 40–45.

3. Глозман Ж.М. Количественная оценка данных нейропсихологического обследования / Ж.М. Глозман.– М.: Центр лечебной педагогики, 1999.– С. 26–29.

4. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике / В.В. Гнездицкий.– Таганрог: ТГРУ, 1997.– 252 с.

5. Ивницкий Ю.Ю. Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния резистентности организма / Ю.Ю. Ивницкий, А.И. Головкин, Г.А. Сафронов.– СПб.: Лань, 1998.– 35 с.

6. Коберская Н.Н. Когнитивный потенциал Р300 / Н.Н. Коберская // Неврологический журнал.– 2003.– № 6.– С. 34–37.

7. Корсакова Н.К. Клиническая нейропсихология / Н.К. Корсакова, Л.И. Московичюте.– М.: Изд. Центр «Академия», 2003.– С. 74–80.

8. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии / А.Р. Лурия.– М., 1973.– 151 с.

9. Сейидов В.Г. Сравнение результатов коронарного шунтирования в течение первого года после операции и консервативного лечения / В.Г. Сейидов // Клиническая фармакология и терапия.– 2006.– № 4 (15).– С. 78–81.

10. Томас Ф. Неврологическая оценка и лечение больных после операции на сердце / Ф. Томас // Бюллетень НЦССХ им. Бакулева РАМН.– 2002.– Т.3.– С. 4.

11. Шабалова А.В. Неврологические осложнения аортокоронарного шунтирования: виды, патогенез, профилактика / А.В. Шабалова, Д.Н. Джибладзе, Э.Н. Казаков // Атмосфера. Нервные болезни.– 2004.– № 4.– С. 9–13.

12. Шабалова А.В. Комплексная оценка особенностей церебральной гемодинамики, неврологического статуса и когнитивных функций у больных с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, требующим хирургической коррекции. Дисс. ... канд. Мед. наук.– М., 2004.– 20 с.

13. Шевченко Ю.Л. Кардиохирургическая агрессия и головной мозг / Ю.Л. Шевченко, А.А. Михайленко, А.Н. Кузнецов, А.А. Ерофеев.– СПб.: Наука, 1997.– 85 с.

14. Ancelin M.L. Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning, and depressive symptomatology in the elderly / M.L. Ancelin, G. De Roquefeuil // Br. J. Psychiatry.– 2001.– Vol. 178.– P. 102–111.

15. Guy M. Stroke and encephalopathy after cardiac surgery an update / M. Guy, M.D. Mckhann, R.N. Grega // Stroke.– 2006.– Vol. 37.– P. 562–571.

16. Madl C. Cognitive brain function in non-demented patients with low-grade and high-grade carotid artery stenosis / C. Madl, G. Grimm, L. Kramer // Eur. J. Clin. Invest.– 1994.– Vol. 24.– P. 559–564.

17. Madl C. Early prediction of individual outcome after cardiopulmonary resuscitation / C. Madl, G. Grimm, L. Kramer // Lancet.– 1993.– Vol. 341.– P. 855–858.

18. Mills S.A. Cerebral Injury and cardiac operations / S.A. Mills // Ann. Thorac. Surg.– 1993.– Vol. 56.– P. 91–100.

19. Murkin J.M. Cognitive and neurological function after coronary artery surgery: a prospective study / J.M. Murkin, J.S. Martzke, A.M. Bucham // Anesth. Analg.– 1992.– Vol. 74.– P. 8215.

20. Newman M.F. Multicenter preoperative stroke risk index for patients undergoing coronary artery bypass graft surgery / M.F. Newman, R. Wolman, M. Kanchuger // Circulation.– 1996.– Vol. 94.– Suppl. II.– P. 74–80.

21. Roach G.W. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery / G.W. Roach, M. Kanchuger, C.M. Mangano // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 335. – P. 1857–1863.

22. Per Thorvaldsen M.D. Stroke occurrence despite incidence reduction in an aging population / Per M.D. Thorvaldsen, Michael Davidsen Stable // Stroke. – 1999. – Vol. 30. – P. 2529–2534.

23. Sotaniemi. Long-term neurologic outcome after cardiac operation // Ann Thome Surg. – 1995. – Vol. 59. – P. 1336–1339.

24. Wolman R.L. Cerebral injury after cardiac surgery: identification of a group at extraordinary risk. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group (McSPI) and the Ischemia Research Education Foundation (IREF) Investigators / R.L. Wolman, N.A. Nussmeier, A. Aggarwal // Stroke. – 1999. – Vol. 30. – P. 514–522.

25. Williams-Russo P. Cognitive effects after epidural vs. general anesthesia in older adults: a randomized trial / P. Williams-Russo, N.E. Sharrock, S. Mattis // JAMA. – 1995. – Vol. 274. – P. 44–50.

#### Сведения об авторах:

Суслина Зинаида Александровна – академик РАМН, профессор, доктор медицинских наук, директор Учреждения РАМН Научный центр неврологии РАМН. 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80. Тел.: 8 (495) 490-20-02, факс 8 (495) 490-25-06. E-mail: institute@neurology.ru.

Бокерия Лео Антонович – академик РАМН, профессор, главный кардиолог Министерства здравоохранения РФ, директор Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, президент Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России.

Пирадов Михаил Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Учреждения РАМН НЦ неврологии РАМН, руководитель отдела реаниматологии. 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80.

Малашенков Анатолий Иванович – член-корреспондент РАМ, профессор медицинских наук, заместитель директора Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН по научной работе, директор института коронарной и сосудистой хирургии.

#### Information about the authors:

Suslina Zinaida Aleksandrovna – Academician of the Russian Academy of Medical Science, Professor, M.D., director of RAS establishment Scientific Center for Neurology of the Russian Academy of Medical Sciences. 125367, Moscow, Volokolamsk highway, 80. Tel.: 8(495) 490-20-02, fax: 8(495) 490-25-06. E-mail: institute@neurology.ru.

Bokeriya Leo Antonovich – Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Professor, chief cardiologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, director of A.N.Bakulev Scientific Centre for Cardiovascular Surgery of the Russian Academy of Medical Sciences, President of the Association of Cardiovascular Surgeons of Russia.

Piradov Michael Aleksandrovich – M.D., Professor, deputy director on scientific work of RAMS Scientific Center for Neurology of the Russian Academy of Medical Sciences, head of the department of Resuscitation. 125367, Moscow, Volokolamsk highway, 80.

Malashenkov Anatoly Ivanovich – Corresponding Member of RAN, Professor of Medical Sciences, deputy director on research work of A.N.Bakulev Scientific Centre for Cardiovascular Surgery of the Russian Academy of Medical Sciences, director of the institute of Coronary and Vascular Surgery.

УДК 616.381-002.3-092.9:615.27

© В.А. Косинец, 2010

© V.A. Kosinets, 2010

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СРЕДСТВА «ЦИТОФЛАВИН» ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ РАСПРОСТРАНЕННОМ ГНОЙНОМ ПЕРИТОНИТЕ

**В.А. Косинец**

*Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь*

Косинец В.А. Эффективность применения метаболитического средства «Цитофлавин» при экспериментальном распространенном гнойном перитоните // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 74–77.

Образовательное учреждение «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». Республика Беларусь, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27. Тел: 8 (0212) 37-09-37. Электронный адрес: admin@vgmu.vitebsk.by

**Резюме:** Одним из ключевых факторов развития эндогенной интоксикации при распространенном гнойном перитоните является дисбаланс процессов свободнорадикального окисления. Гиперактивация перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантной активности лежат в основе нарушения функции митохондрий клеток. Проведенные исследования показали, что метаболитическое средство «Цитофлавин» обладает выраженными антиоксидантными свойствами, обеспечивает эффективное и быстрое восстановление баланса процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, увеличивает скорость элиминации свободных радикалов.

**Ключевые слова:** распространенный гнойный перитонит; кишечник; перекисное окисление липидов; антиоксидантная активность; митохондрии; янтарная кислота; цитофлавин.

Kosinets V.A. Efficacy of metabolic drug «Cytoflavin» use in experimental widespread purulent peritonitis // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 74–77.

«Vitebsk state awards of Friendship of the people medical university». Byelorussia, Vitebsk, Frunze str., 27. Tel.: 8(0212) 37-09-37. E-mail: admin@vgmu.vitebsk.by

**S u m m a r y:** One of key factors of endogenous intoxication development at a widespread purulent peritonitis is a misbalanced free-radical oxidation. Hyperactivation of peroxide lipid's oxidation and decrease of antioxidant activity underlie infringement cell's mitochondria function. The carried out researches have shown that metabolic remedy «Cytoflavin» possesses expressed antioxidant

properties, provides effective and fast restoration of peroxide lipid's oxidation and antioxidant activity balance, increases speed of free radicals elimination.

**К е у в о р д с :** widespread purulent peritonitis; cytoflavin; amber acid; intestine; peroxide lipid's oxidation; antioxidant activity; mitochondria.

**З**а последние десятилетия достигнут значительный прогресс в изучении патогенеза развития синдрома энтеральной недостаточности при распространенном гнойном перитоните. Тем не менее, проблема лечения данного заболевания еще далека от разрешения и сохраняет свою актуальность.

Пусковым механизмом развития энтеральной недостаточности является нарушение моторики кишечника [3, 7, 9]. Из просвета паретически измененного кишечника в системный кровоток поступает большое количество токсических продуктов метаболизма, которые блокируют передачу нервных импульсов и приводят к необратимому повреждению нейронов интрамурального сплетения [3, 10]. В условиях кишечной ишемии избыточное образование активных радикалов кислорода резко усиливает процессы перекисного окисления липидов и ослабляет систему антиоксидантной защиты [4]. Результатом действия всех перечисленных факторов является глубокое нарушение метаболизма миоцитов и функции мышечного аппарата кишечника.

Янтарная кислота является универсальным промежуточным метаболитом, который образуется при взаимопревращении углеводов, белков и жиров. Эффективность влияния янтарной кислоты заключается в модифицирующем воздействии и оптимизации параметров процессов тканевого метаболизма, клеточного дыхания, ионного транспорта, синтеза белков [2].

Особый интерес представляет метаболическое средство «Цитофлавин» (НТФФ «Полисан», Россия) – раствор для инфузий, который включает янтарную кислоту, никотинамид, рибоксин, рибофлавина мононуклеотид. Основной фармакологический эффект препарата заключается в стимуляции дыхания и энергообразования в клетках, улучшении процессов утилизации кислорода тканями и восстановлении ферментов антиоксидантной защиты. В результате его применения происходит активация внутриклеточного синтеза белка, усиливается утилизация глюкозы и жирных кислот, а также ресинтез гамма-аминомасляной кислоты [5].

**Ц е л ь и с с л е д о в а н и я .** Изучение в эксперименте эффективности применения препарата «Цитофлавин» для коррекции дисбаланса перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности при распространенном гнойном перитоните.

**М а т е р и а л и м е т о д ы и с с л е д о в а н и я .** Эксперимент выполнен на 40 кроликах-самцах породы шиншилла, массой 2600–3000 г. Животные были разделены на следующие группы: интактные ( $n = 5$ ); с распространенным гнойным перитонитом без хирургического лечения ( $n = 5$ ); контрольная группа – хирургическое лечение перитонита без применения в послеоперационном периоде цитофлавина

( $n = 15$ ); основная группа – хирургическое лечение перитонита с применением в послеоперационном периоде цитофлавина ( $n = 15$ ).

Перитонит моделировали путем интраабдоминального введения аэробно-анаэробной взвеси *E. Coli* (штамм 0111 K58 НИ С 130–53) и *B. Fragilis* (штамм 323) из расчета 6 млрд. микробных тел на 1 кг массы кролика. Через 6 часов после введения микроорганизмов у всех животных развивались симптомы перитонита: вялость, заторможенность, отказ от пищи, учащенное дыхание, вздутие живота. Морфологические изменения брюшины подтверждали наличие перитонита. В основной и контрольной группах животных с целью лечения перитонита и устранения энтеральной недостаточности выполняли лапаротомию, санацию брюшной полости, декомпрессию тонкой кишки.

Животным основной группы в послеоперационном периоде (в течение 5-ти дней) ежедневно внутривенно капельно вводили препарат «Цитофлавин» из расчета 28,6 мг янтарной кислоты на 1 кг массы животного, животным контрольной группы – физиологический раствор натрия хлорида 0,9%. Животных с распространенным гнойным перитонитом выводили из эксперимента (летальная доза нембутала) через 6 часов после заражения, основной и контрольной групп – на 1-е, 3-и и 5-е сутки после операции (по 5 животных в исследуемые сроки).

Выделение митохондрий мышечной оболочки тонкой кишки выполняли по разработанному нами методу, функциональную активность митохондрий определяли полярографическим методом с помощью электрода Кларка [6]. Оценку состояния свободнорадикального окисления в митохондриях мышечной оболочки тонкой кишки и сыворотке крови изучали методом индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) на основе реакции Фентона ( $\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$ ). Исследования выполнялись на биохемилюминометре БХЛ-06 с ФЭУ-79. В измерительную кювету вносили 0,1 мл сыворотки, 0,4 мл 0,02 моль/л калий-фосфатного буфера, pH 7,5; 0,4 мл 0,01 ммоль/л раствора сульфата железа и 0,2 мл 2%  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Задавали время измерения 40 секунд. Регистрировали максимальную интенсивность свечения ( $I_{\text{max}}$ , мВ), пропорциональную уровню перекисного окисления липидов (ПОЛ), светосумму ( $S$ , мВ\*сек) свечения, обратно пропорциональную антиоксидантной активности (АОА) и  $\text{tg } \alpha_2$  – тангенс угла убывания сигнала после достижения максимальной интенсивности, характеризующий скорость снижения свободнорадикальных процессов в системе [8].

Об активности перекисного окисления липидов в мышечной ткани тонкой кишки судили по содержанию конечных продуктов ПОЛ – диенконъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА). Для количественной характеристики процессов ПОЛ использова-



ли показатели УФ-поглощения липидных экстрактов при длинах волн 232 и 535 нм на спектрофотометре СФ-46, соответствующие поглощению соединений с конъюгированным типом связи. [1]. Результаты статистически обрабатывали при помощи пакетов программ «STATISTICA 6.0» и «Excel» с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. Состояние системы свободнорадикального окисления в митохондриях мышечной оболочки тонкой кишки животных с 6-ти часовым распространенным гнойным перитонитом было значительно нарушено (рис. 1).

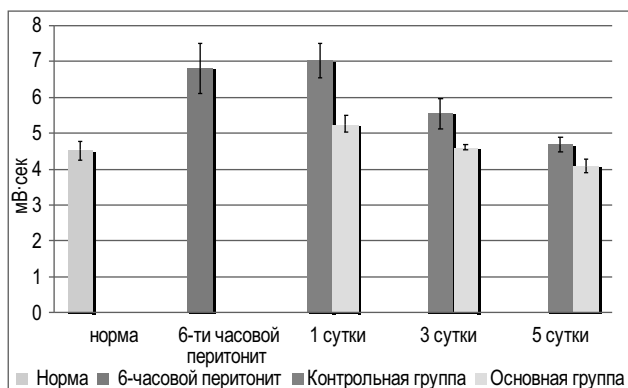


Рис. 1. Динамика уровня антиоксидантной активности (S) в митохондриях мышечной оболочки тонкой кишки при экспериментальном распространенном гнойном перитоните

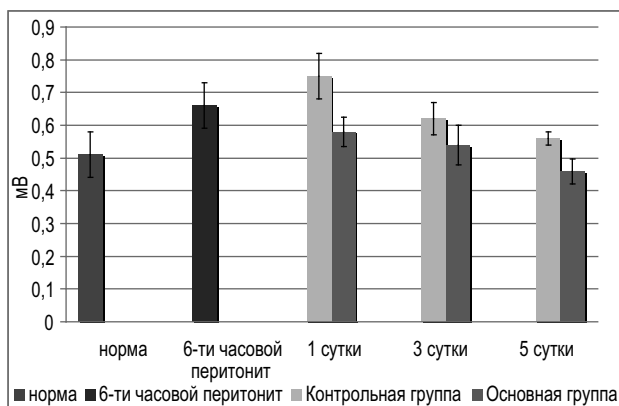


Рис. 2. Динамика уровня перекисного окисления липидов (I<sub>max</sub>) в сыворотке крови больных распространенным гнойным перитонитом в послеоперационном

Наблюдалась интенсификация перекисного окисления липидов, снижение антиоксидантной активности и скорости элиминации свободных радикалов в сыворотке крови больных. Показатели I<sub>max</sub> и S увеличились, по сравнению с нормой, с  $0,51 \pm 0,07$  мВ и  $4,52 \pm 0,27$  мВ·сек до  $0,66 \pm 0,07$  мВ и  $6,80 \pm 0,69$  мВ·сек соответственно, tg α2 снизился с  $-0,131 \pm 0,017$  до  $-0,162 \pm 0,01$ .

На 1-е сутки после операции у животных контрольной группы отмечалось недостоверное увеличение I<sub>max</sub> и S до  $0,75 \pm 0,07$  мВ и  $7,02 \pm 0,48$  мВ·сек соответственно,

снижение tg α2 до  $-0,178 \pm 0,011$  по сравнению с животными с 6-ти часовым перитонитом. На 5-е сутки после операции исследуемые показатели у животных контрольной группы приближались к норме и составили I<sub>max</sub> и S  $0,56 \pm 0,02$  мВ и  $4,68 \pm 0,20$  мВ·сек соответственно, tg α2  $-0,150 \pm 0,01$  (рис. 2).

Во все сроки послеоперационного периода у животных основной группы на фоне использования цитофлавина интенсивнее и достоверно снижался уровень свободнорадикального окисления, чем у животных контрольной группы, где препарат не применялся. Уже на 3-и сутки все показатели основной группы не отличались от нормы – I<sub>max</sub>  $0,46 \pm 0,038$  мВ, S  $4,08 \pm 0,187$  мВ·сек, tg α2  $0,121 \pm 0,009$ .

При развитии у животных 6-ти часового перитонита уровень МДА и ДК составил  $34,32 \pm 2,84$  и  $4,05 \pm 0,10$  нМ/г ткани соответственно и статистически достоверно превышал показатели нормы ( $8,81 \pm 0,40$  и  $1,54 \pm 0,16$  нМ/г ткани соответственно). На 1-е сутки после операции у животных контрольной группы наблюдалось достоверное увеличение МДА и ДК до  $41,73 \pm 2,49$  и  $4,97 \pm 0,38$  нМ/г ткани по сравнению с группой 6-ти часового перитонита.

На 3-и сутки послеоперационного периода выявлялось снижение активности процессов ПОЛ в основной группе, о чем свидетельствовало уменьшение, по сравнению с предыдущими сутками, уровня МДА и ДК до  $26,80 \pm 1,48$  и  $3,13 \pm 0,27$  нМ/г ткани соответственно. На 5-е сутки после операции уровень МДА и ДК у животных контрольной группы более чем в 3 и 2 раза соответственно снизился по сравнению с 1-ми сутками, хотя был достоверно ( $p < 0,0001$ ) выше показателя нормы.

У животных основной группы на фоне применения препарата «Цитофлавин» во все сроки послеоперационного периода уровень МДА и ДК был достоверно ниже, чем у животных контрольной группы. На 1-е сутки послеоперационного периода уровень МДА и ДК составил  $28,70 \pm 1,48$  и  $3,19 \pm 0,13$  нМ/г ткани соответственно ( $p < 0,0001$ ), а на 5-е сутки не отличался от нормы и составил  $8,69 \pm 0,22$  и  $1,65 \pm 0,29$  нМ/г ткани соответственно.

В сыворотке крови животных основной группы на 5-е сутки послеоперационного периода отмечалась полная нормализация процессов свободнорадикального окисления, в то время как в контрольной группе показатели I<sub>max</sub> и S достоверно превышали норму (табл. 1).

**З а к л ю ч е н и е .** Таким образом, развитие распространенного гнойного перитонита приводит к выраженной эндогенной интоксикации и нарушению процессов свободнорадикального окисления, что отражается в системном накоплении токсичных продуктов перекисного окисления липидов, снижении активности антиоксидантов. Метаболическое средство «Цитофлавин» обладает выраженными антиоксидантными свойствами, обеспечивает эффективное и быстрое восстановление баланса процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты,

Таблица 1

Динамика показателей ПОЛ и АОА в сыворотке крови при экспериментальном гнойном перитоните

Группа	Время исследования	Imax	S	tg α2
Норма, n = 5		0,887 ± 0,026	9,34 ± 0,25	-0,183 ± 0,013
6-часовой перитонит, n = 5	Через 6 часов после заражения	1,178 ± 0,056 p1 < 0,0001	11,47 ± 0,54 p1 < 0,0001	-0,243 ± 0,013 p1 < 0,0001
Контрольная группа, n = 15	1 сутки после операции, n = 5	1,211 ± 0,11 p1 = 0,0002	13,10 ± 0,32 p1 < 0,0001 p2 = 0,0004	-0,253 ± 0,023 p1 = 0,0003
	3 суток после операции, n = 5	1,029 ± 0,04 p1 = 0,0003 p3 = 0,0078	10,42 ± 0,13 p1 < 0,0001 p3 < 0,0001	-0,215 ± 0,008 p1 = 0,001 p = 0,0081
	5 суток после операции, n = 5	0,943 ± 0,045 p1 = 0,044 p4 = 0,016	9,67 ± 0,18 p1 = 0,024 p4 < 0,0001	-0,198 ± 0,012 p4 = 0,03
Основная группа, n = 15	1 сутки после операции, n = 5	0,96 ± 0,048 p1 = 0,017 p2 = 0,0002 p3 = 0,0014	10,184 ± 0,19 p1 = 0,0001 p2 = 0,001 p3 < 0,0001	-0,205 ± 0,0157 p1 = 0,04 p2 = 0,003 p3 = 0,005
	3 суток после операции, n = 5	0,919 ± 0,009 p1 = 0,034 p4 = 0,0006	9,45 ± 0,14 p4 < 0,0001 p6 = 0,0001	-0,188 ± 0,006 p4 = 0,0003
	5 суток после операции, n = 5	0,84 ± 0,06 p5 = 0,016 p7 = 0,02	9,17 ± 0,13 p5 = 0,001 p7 = 0,011	-0,168 ± 0,006 p5 = 0,001 p7 = 0,0007

Примечание. p1 – Статистически достоверно по сравнению с нормой; p2 – Статистически достоверно по сравнению с группой 6-ти часового распространенного гнойного перитонита; p3 – Статистически достоверно по сравнению с контрольной группой через сутки после операции; p4 – Статистически достоверно по сравнению с контрольной группой через 3 суток после операции; p5 – Статистически достоверно по сравнению с контрольной группой через 5 суток после операции; p6 – Статистически достоверно по сравнению с основной группой через сутки после операции; p7 – Статистически достоверно по сравнению с основной группой через 3 суток после операции.

увеличивает скорость элиминации свободных радикалов.

Данные исследования свидетельствуют о целесообразности включения в комплексное лечение распространенного гнойного перитонита цитофлавина с целью нормализации процессов биологического окисления и устранения эндогенной интоксикации.

#### Список литературы

1. Андреева Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева, Л.А. Кожемякин, А.А. Кишкун // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41–43.
2. Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамбе-рина / В.В. Афанасьев. – СПб., 2005. – 44 с.
3. Гаин Ю.М. Синдром энтеральной недостаточности при перитоните: теоретические и практические аспекты, диагностика и лечение / Ю.М. Гаин, С.И. Леонович, С.А. Алексеев. – Молодечно, 2001. – 265 с.
4. Илюкевич Г.В. Особенности нарушений метаболизма липидов и возможность их коррекции у больных с распространенным перитонитом / Г.В. Илюкевич, И.И. Канус, Г.Я. Хулуп // Вестник интенсивной терапии. – 2002. – № 3. – С. 83–87.

#### Сведения об авторе:

Косинец Владимир Александрович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии Витебского государственного медицинского университета. Тел. раб.: 8 (0212) 22-60-72, моб.: +375-296-24-20-76. E-mail: vkosinets@yandex.ru

#### Information about the author:

Kosinets Vladimir Alexandrovich – candidate of medical sciences, The assistant of the Department of hospital surgery of Vitebsk state medical university. Work tel.: 8(0212) 22-60-72, mob.: +375-296-24-20-76. E-mail: vkosinets@yandex.ru

5. Инструкция по медицинскому применению препарата Цитофлавин, РН 003135/1 от 21.01.2005.

6. Косинец В.А. Функциональное состояние митохондрий мышечного слоя тонкой кишки при экспериментальном распространенном гнойном перитоните / В.А. Косинец // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2007. – № 4. – С. 31–38.

7. Косинец А.Н. Инфекция в хирургии: руководство / А.Н. Косинец, Ю.В. Стручков. – Витебск, 2004. – 510 с.

8. Кузьмина Е.И. Применение индуцированной хемилюминесценции для оценки свободно-радикальных реакций в биологических субстратах / Е.И. Кузьмина, А.С. Нелюбин, М.К. Щенникова // МежВУЗовский сборник. Биохимия и биофизика микроорганизмов. – Горький, 1983. – С. 179–183.

9. Лечение синдрома кишечной недостаточности у больных с перитонитом / Т. П. Македонская [и др.] // Хирургия. – 2004. – № 10. – С. 31–33.

10. Сидорчук Р.И. Бактериальная транслокация и резистентность организма при остром перитоните (экспериментально-клиническое исследование): дис. ... канд. мед. наук: 14.01.03 / Р.И. Сидорчук. – Черновцы, 1997. – 208 с.

УДК 615.27-053.2/.6

© М.Г. Романцов, Л.Г. Горячева, А.Л. Коваленко, 2010

© M.G. Romantsov, L.G. Goryacheva, A.L. Kovalenko, 2010

## ЦИКЛОФЕРОН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

**М.Г. Романцов, Л.Г. Горячева, А.Л. Коваленко**<sup>1</sup>Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия<sup>3</sup>Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН»,  
Санкт-Петербург, Россия

Романцов М.Г., Горячева Л.Г., Коваленко А.Л. Циклоферон для лечения и профилактики заболеваний детского возраста // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 78–90.

<sup>1</sup>Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации», Россия, 195067, Санкт-Петербург, К-67, Пискаревский пр., 47, тел.: (812) 543-96-09, факс: (812) 140-15-24, e-mail: mechnik@gmail.com

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт детских инфекций, Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. Тел.: (812) 234-60-04, 234-18-62. Факс: (812) 234-52-83. E-mail: childinf@soros.spb.ru

<sup>3</sup>Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН», Россия, 191119, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 112, тел.: 8 (812) 110-82-25, 112-13-79, e-mail: sales@polysan.ru, НТФФ «ПОЛИСАН» www.polysan.ru

**Р е з ю м е .** В статье представлен собственный материал авторов и данные литературы по фармакотерапевтической эффективности циклоферона, относящегося к группе индукторов интерферона, иммуномодуляторов. Описан эффект препарата при различных социально-значимых заболеваниях детского возраста. Это ОРВИ, бронхиальная астма, аллергические состояния, сопровождающиеся нарушением противомикробной защиты, микоплазменная инфекция, бронхолегочные осложнения при ОРВИ с низкой интенсивностью свободнорадикального окисления. Показано подавление аутоиммунных процессов, являющихся причиной поствакцинальных осложнений у часто болеющих детей, при использовании циклоферона на фоне плановой вакцинации. Представлены результаты применения циклоферона и при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, и кишечных инфекциях, как вирусного, так и бактериального генеза. Предлагается применение циклоферона для коррекции дисбиоза кишечника, восстановление микрофлоры до уровня нормы отмечено у 95% детей. Описано применение препарата при хирургической патологии, в частности при аппендикулярном перитоните, с целью снижения послеоперационных осложнений, а также для коррекции иммунных нарушений при хроническом вирусном гепатите С и В у детей комбинированной терапии. Безопасность и эффективность циклоферона подтверждена проведенными постмаркетинговыми рандомизированными исследованиями его эффективности.

**К л ю ч е в ы е с л о в а :** Циклоферон; лечение; профилактика заболеваний; часто болеющие дети.

Romantsov M.G., Goryacheva L.G., Kovalenko A.L. Cycloferon for treatment and prevention of children diseases // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 78–90.

<sup>1</sup>State Educational Establishment of Higher Professional Training «Mechnikov Saint-Petersburg State Medical Academy of the Federal Agency for Public Health and Social Development of the Russian Federation», 195067, St.-Petersburg, K-67, Piskarevsky prospect, 47, tel. (812) 543-96-09, fax: (812) 740-15-24, e-mail: mechnik@westcall.net; www.mechnik.spb.ru

<sup>2</sup>Research Institute for children infections Научно-исследовательский институт детских инфекций, Russia, 197022, Saint-Petersburg, Prof. Popov str., 9. Tel.: (812) 234-60-04, 234-18-62. Fax: (812) 234-52-83. E-mail: childinf@soros.spb.ru

<sup>3</sup>Scientific-Technological Pharmaceutical Firm «POLYSAN», Russia, 191119, Saint-Petersburg, Ligovsky prospect, 112, tel.: 8(812)110-82-25,112-13-79, e-mail: sales@polysan.ru, STPF «POLYSAN» www.polysan.ru

**S u m m a r y :** The article presents authors' own material and literary data on cycloferon pharmacotherapeutic efficiency. Cycloferon belongs to a group of interferon inducers, immunomodulators. The effect of the preparation at various children socially-significant diseases is described. These include ARVI, bronchial asthma, allergic conditions accompanied by the disorder of antiinfectious protection, mycoplasma infection, broncho-pulmonary complications in ARVI with low intensity of free-radical oxidation. Suppression of autoimmune processes, which are the cause of postvaccinal complications in often ill children, is shown with the use of cycloferon on the background of planned vaccination. Results of cycloferon use in case of gastrointestinal tract diseases, intestinal infections both of viral and bacterial genesis are described. Cycloferon use for intestinal dysbiosis correction is suggested, microflora restoration to normal level is noted in 95 % of children. Preparation use for surgical pathology, particularly in appendicular peritonitis, with the aim of decreasing postoperative complications, and also for the correction of immune disorders in chronic viral hepatitis C and B in children treated with the combined therapy is described. Cycloferon safety and efficiency is proved by the postmarketing randomized studies of its efficiency.

**K e y w o r d s :** Cycloferon; treatment; disease prevention; often ill children.

**Н**ормальное функционирование иммунной системы строится на балансе Th1 и Th2 –иммунного ответа, основанном на равноценной продукции их регуляторных цитокинов, а хроническая несбалансиро-

ванность их активации приводит к развитию иммунной патологии. От баланса двух форм иммунного ответа – клеточного и гуморального – решающим образом зависит эффективность элиминации возбудителя [12, 14, 15].

Индукторы интерферона – представляют собой семейство высоко- и – низкомолекулярных природных и синтетических соединений, стимулируют пролиферацию, дифференцировку клеток костного мозга, используя механизмы естественного (врожденного) и адаптивного иммунитета. Индукторы интерферона, можно рассматривать, как самостоятельный класс гетерогенных природных и синтетических соединений, которые способны «включать» систему интерферона, вызывая в клетках организма синтез собственных (эндогенных) интерферонов, обладая универсально широким диапазоном фармакологической активности, с выраженным иммуномодулирующим эффектом, они успешно используются для терапии широкого круга вирусных и бактериальных заболеваний. [10].

Ведущую роль в защите против вирусов играют интерфероны 1-го и 2-го типа (ИФН-альфа/бета и ИФН – гамма). Неодинаковая способность индуцировать интерферон связана с особенностями иммунопатогенеза. Иммунный ответ при вирусных инфекциях у детей реализуется в четырех вариантах, различающихся выраженностью и динамикой неспецифической иммуномодуляции и уровнем продукции цитокинов и специфического антителообразования [16].

Одним из наиболее эффективных и перспективных низкомолекулярных индукторов интерферона является циклоферон (меглумина акридонат, метилглукамина акридонат), обладающий низкой токсичностью, отсутствием метаболического расщепления в печени, аллергенного, мутагенного и эмбриотоксического действия на организм и кумулированием в организме, которые позволили ему быстро завоевать достойное место в ряду наиболее значимых лекарственных препаратов [31,33,38].

Способностью индуцировать интерферон (IFN) под действием циклоферона обладают исключительно иммунокомпетентные клетки организма: моноциты, макрофаги, лимфоциты, и купферовские клетки печени. Циклоферон индуцирует IFN в селезенке, легких и скелетных мышцах. Препарат преодолевает гематоэнцефалический барьер, о чем свидетельствует обнаружение IFN в мозге, а умеренные титры IFN обнаруживаются и в кишечнике. Циклоферон начинает индуцировать IFN через 4–8 часов, пик достигается на 8 часах, постепенно снижаясь к 24 часам (от момента введения препарата) и полностью исчезает после 48 ч.

Противовирусное действие препарата связано с выработкой эндогенного интерферона и прямым воздействием на репликацию вируса. Прямое действие препарата нарушает репликацию вируса, блокирует инкорпорацию вирусных ДНК или РНК в капсиды, увеличивая количество дефектных вирусных частиц, снижает вирус-индуцированный синтез белков в клетках [10, 13, 14]. Препарат воздействует на иммунный статус организма, нормализуя выработку интерферона как при иммунодефицитных, так и при аутоиммунных состояниях. Именно поэтому препарат включен в стандарт лечения состояний, сопровождающихся развитием вторичного иммунодефицита. Его

иммунорегуляторные свойства опосредуются через активацию  $\gamma$ -интерферона. При повышении его выработки циклоферон способствует восстановлению Т-клеточного звена иммунитета: нормализует уровни субпопуляций  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ , а также количество  $CD16^+$  (естественных киллеров),  $CD8^+$ ,  $CD72^+$  (Т-лимфоцитов). Курсовое применение циклоферона достаточно эффективно у больных при хронических и рецидивирующих вирусных и бактериальных инфекциях, а также у больных с вторичным иммунодефицитным состоянием, ассоциированным с вирусами герпеса, цитомегаловируса, вирусами гепатита. Циклоферон корректирует синтез иммуноглобулинов, приводит к повышению биосинтеза высокоавидных, т. е. функционально полноценных антител, способствующих более эффективной терапии. Препарат является индуктором цитокинов, активизирует клеточный и гуморальный иммунный ответ (Th1/Th2). Усиливает функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов, активизирует фагоцитоз, повышает генерацию активных форм кислорода фагоцитирующими клетками. Противовоспалительное действие циклоферона обусловлено дозозависимым ингибирующим влиянием на синтез провоспалительных цитокинов (IL-1- $\beta$ , IL-8 и TNF- $\alpha$ ), а также индуцированием мононуклеарами продукции противовоспалительного цитокина (IL-10 и/или TGF- $\beta$ ). Кроме этого, циклоферон восстанавливает клеточную чувствительность к иммунокорректорам. (интерферонам, к индукторам интерферона и иммуномодуляторам).

Одним из важных направлений формирования полноценного иммунного ответа является регуляция синтеза IFN- $\gamma$ . Продукция IFN- $\gamma$  Th1 и ЕК осуществляется благодаря стимуляции так называемыми IFN- $\gamma$ -индуцирующими цитокинами, такими как IL-12, IL-2 и ФНО- $\alpha$ . Кроме того, IL-18, являясь потенциальным индуктором синтеза IFN- $\gamma$ , выступает в роли синергиста IL-12 и оба этих цитокина лидируют в быстрой активации моноцит/макрофагальной системы посредством стимуляции выработки IFN- $\gamma$ , который активно стимулируется при действии циклоферона [12, 14].

Особенности иммунопатогенеза у детей. Неодинаковая способность индуцировать интерферон связана с особенностями иммунопатогенеза. Иммунный ответ при вирусных инфекциях у детей реализуется в четырех вариантах [12], различающихся выраженностью и динамикой неспецифической иммуномодуляции и уровнем продукции цитокинов (ИФН-альфа/бета и гамма), специфического антителообразования. В исследованиях, проведенных в НИИДИ [2] показаны отличия по уровню концентраций альфа – и гамма-интерферона в крови детей (в возрасте от 7 месяцев до 3-х лет), переносящих ОРВИ на фоне герпесвирусного инфицирования, от больных с респираторной инфекцией без герпесвирусного инфицирования. Москалевой Е.В. (2007) исследован уровень гамма-интерферона (ИФН-гамма) у детей старше 2-х лет при

ВИЧ-инфекции с перинатальным инфицированием. Показано увеличение продукции ИФН-гамма и снижение уровня ИЛ-4 под влиянием терапии (циклоферон+гриппозная инактивированная вакцина), указывая на активацию Th1 – ответа, являясь благоприятным фактором течения ВИЧ-инфекции [ 23 ].

В исследованиях, проведенных Коровиной Н.А.<sup>1</sup> изучалась экспрессия рецепторов к интерферону на иммунокомпетентных клетках. При нормальной экспрессии не изменяется чувствительность к препаратам интерферона, в то время как повышенная экспрессия сопровождается снижением чувствительности. Таким образом, далеко не у всех детей препараты интерферона могут быть эффективны. В исследованиях Минаевой Н.В. (2006) проведена оценка уровня цитокинов (ИЛ-1, ИФН-гамма, ИЛ-4) у 392 детей с аллергической патологией дошкольного возраста. Показано повышение их концентрации выше нормы, что отражает сочетание аллергического и инфекционного воспаления [21]. Таким образом, отмечена индукция интерферонов у детей в возрасте до 4-х лет, под воздействием как антигенного раздражителя (вирус), так и под воздействием лекарственных средств, включая и индукторы интерферона, в. т. ч., и циклоферон. В связи с чем, представляется закономерным изучение индукторов интерферона 1 типа, целесообразность использования которых определяется их способностью к одновременной индукции и интерферона 2 типа (гамма-ИФН).

При действии различных вирусных агентов и циклоферона индуцируется целый каскад сигналов, которые задействуют «цитокиновую сеть» организма. Известно, что характер иммунного ответа зависит от доминирующего участия клонов CD4+ Th1- и 2-ого типа, которые различаются по продукции цитокинов при развитии иммунного ответа. Активация Th1, продуцирующих ИФН-γ, ИЛ-2 и ФНО-α ведет к стимуляции функции Т-лимфоцитов и макрофагов и развитию иммунного ответа по клеточному типу, который играет решающую роль в противовирусной защите. Одним из важных направлений формирования полноценного иммунного ответа является регуляция синтеза ИФН-γ. Продукция ИФН-γ Th1 осуществляется благодаря стимуляции ИФН-γ-индуцирующих цитокинов (ИЛ-12, ИЛ-2 и ФНО-α). ИЛ-18, являясь потенциальным индуктором синтеза ИФН-γ, выступает в роли синергиста ИЛ-12, лидируя в быстрой активации моноцит/макрофагальной системы посредством стимуляции ИФН-γ, который стимулируется при действии циклоферона [ 10,16].

Аномальные (дефектные) вирусы обнаружены практически у всех инфекционных и онкогенных вирусов животных и человека; образуются в процессе внутриклеточного цикла развития вирусов и / или под действием различных экзогенных воздействий

(химических, физических и биологических). В ряде случаев размножение вирусов подавляется дефектными частицами, которые известны как дефект-интерферирующие частицы (ДИ-частицы), препятствующие нормальной репродукции вируса, подавляя его цитотоксическое действие. Накопление ДИ-частиц в инфицированном организме, под воздействием циклоферона, приводит к самоограничению инфекции, но при этом, дефектные частицы сохраняют цитокин- и интерферон (ИФН) -индуцирующие свойства, стимулируя неспецифический иммунитет [14,33].

Синдром «часто болеющих ребенок». К группе часто болеющих детей как справедливо считает J. Bartlett (2001) следует относить «пациентов с рекуррентным (повторным) ОРЗ, болеющих респираторными инфекциями 8 и более раз в год. И.В. Сарвилина [ цит. по 31 ] наблюдала снижение (в 4.1 раза) частоты ОРВИ и уменьшение (в 1.7 раза) длительности обострения, и уменьшение (в 4.6 раза) частоты развития аллергии. В работах [26, 32,35 ] показана эпидемиологическая эффективность циклоферона [ (индекс эффективности 2.9 при колебаниях от 2.4 до 3.4, при показателе защиты от 58.5 до 67.1%) ], снижение (в 2.9 раза) заболеваемости ОРВИ. У больных ОРВИ, осложненной лакунарной ангиной нормализация температуры (впервые 48 часов) отмечена у 88% больных, против 24% пациентов, получавших антибиотики. О.Г. Шульдякова, М.Г. Романцов (2007) отметили снижение (в 2,4–4,4 раза) заболеваемости ОРВИ (при использовании циклоферона), как у детей, так и у подростков. Наблюдалась смена структуры ОРВИ среди заболевших, увеличивались легкие, уменьшались тяжелые и осложненные (в 4,3 и более раза) формы заболеваний, подтвердив клиническую эффективность экономическим критерием «затраты-эффективность» [39]. В.В. Ботвиньева наблюдала уменьшение (в 1.4 раза) числа обострений бронхиальной астмы и частоты ОРВИ (в 2 раза) у детей, больных бронхиальной астмой [ 29]. И. И. Балаболкиным [3] показано, что содержание ИФН-γ коррелирует со степенью тяжести аллергической патологии, отмечено повышение чувствительности клеток к кортикостероидам в его присутствии. Вместе с ИЛ-4, ИФН-α и ИФН-γ участвуют в регуляции синтеза IgE: если ИЛ-4 активирует его продукцию, то ИФН-α и ИФН-γ ингибируют синтез IgE, при этом, эффект от курсовой терапии циклофероном в терапии бронхиальной астмы составил 71% и продолжался в течение полугода после окончания терапии, повышая (в 2 раза) способность лейкоцитов к синтезу ИФН-α и ИФН-γ. В исследовании М. В. Гаращенко [ 6 ]общее число заболевших, среди детей, получавших циклоферон составило 6%, у всех наблюдалось легкое течение ОРЗ, число пропущенных дней по болезни в пересчете на 1 ребенка составило 4.8 дня. Среди детей, не получавших средств неспецифической профилактики уровень заболеваемости составил 58%, а уровень заболеваемости детей, получавших гриппол составил 19%. Применяя циклоферон для профилактики ОРВИ и гриппа Е.И. Кондратьева [ 17 ] отмечает снижение ин-

<sup>1</sup> Коровина Н. А. 7-8 октября 2003 года г. Киев Конгресс педиатров «Актуальные проблемы развития педиатрии на современном этапе».

токсикации, выраженности и продолжительности катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей. Ею отмечен цитопротективный эффект на слизистую оболочку полости носа, снижалась степень деформации плоского и цилиндрического эпителия, наблюдалось повышение содержания лизоцима, увеличивался уровень s-IgA в слюне, а защитное действие препарата сохраняется в течение 6 месяцев.

Нами (совместно с В.В. Зарубаевым, Т.В. Сологуб, С.В. Голофеевским) проведено лечение больных ОРВИ и гриппом (в сезон подъема заболеваемости 2009/10гг) циклофероном, показатель заболеваемости гриппом и ОРВИ колебался от 43.4 до 76.7 на 10 тысяч населения, превышая в 2 раза среднемноголетний уровень. Циркулировал вирус гриппа А (H1N1) /09 и H3N2, документированный по обращаемости, соответственно, у 14% и 4% обследованных больных на фоне циркуляции вируса парагриппа (11%), адено- и РС-вируса (4%), указывая на наличие смешанной циркуляции респираторных вирусов. Основанием для выбора циклоферона явилось и проведенное нами в НИИ гриппа СЗО РАМН в августе-сентябре 2009г. изучение его противовирусной активности в отношении вирусов гриппа А различного происхождения в эксперименте *in vivo* на животных [21]. Так, индекс защиты, с использованием циклоферона, колебался от 35 до 41%, а среди животных, получавших тамифлю – 36.1%. У наблюдаемых больных ОРВИ и гриппом отмечался синдром интоксикации, выраженный впервые 2 дня заболевания, усиление катарального синдрома установлено на 3 сутки наблюдения. Длительность синдромов сохранялась не более 5 дней. Второй пик лихорадки отмечен у 38.1% больных на 3 день заболевания. По клиническим проявлениям поражения дыхательных путей, в сезон эпидемического подъема респираторной заболеваемости 2009/10года, носили характер смешанной (вирусно-вирусный) микст-инфекции, чем и объясняется второй пик температурной реакции. Ее нормализация установлена, у подавляющего числа больных, на 4 и 5 день наблюдения. Циклоферон, при своевременно начатом лечении, обеспечивает минимизацию синдрома интоксикации, катарального синдрома. Нормализация температурной реакции наступает к 4 приему препарата, без использования антибактериальных средств.

Исследованиями Шишкиной Т.А., Куприной Н.П., Кокоревой С.П., Семенченко Л.В. показан санирующий эффект, в отношении условно-патогенной микрофлоры кишечника. Отмечена нормализация показателей клеточного иммунитета и концентрации иммуноглобулина А, увеличивая число детей, не болевших ОРВИ в течение 3–6 месяцев после приема препаратов, способствуя снижению повторных ОРВИ и осложнений. И.Л. Высочиной показано снижение кратности (в 2.2 раза) и длительности острых эпизодов (на 2.7дня), уменьшения проявлений синдрома лимфаденопатии, астенического и синдрома хронической усталости, осложненного течения заболева-

ния, восстанавливая нормальную флору слизистых оболочек носа и зева [цит. по 31, 33].

Микоплазменная инфекция особенно актуальна в детском возрасте, в связи с возрастающим участием возбудителя микоплазмы пневмонии в развитии не только острых воспалительных процессов верхних и нижних дыхательных путей, но и в формировании рецидивирующих и хронических заболеваний органов дыхания. Микоплазма пневмонии оказывает цитопатическое действие на клетки эпителия респираторного тракта, изменяя их метаболическую активность, нарушая эвакуаторную функцию. Кроме этого, возбудитель непосредственно воздействует на метаболизм и генетическую систему иммунокомпетентных клеток, нарушая их структуру и функции, что и определяет затяжное и/или рецидивирующее течение воспалительного процесса. Исследование Е.Г. Королевой [20] показало, что циклоферон сокращает лихорадочный период, интоксикацию, длительность катарального симптома, минимизирует бронхиальную обструкцию. Улучшение клинической симптоматики происходит на фоне усиления макрофагальной активности, активации синтеза интерферона (в 1.5–1.9 раз), снижения уровня фактора некроза опухоли (TNF), нарастания концентрации иммуноглобулина А, включая и секреторного его компонента у 67–87% пациентов.

Нейроинфекции. В структуре детской инфекционной заболеваемости менингиты остаются самыми распространенными формами поражения нервной системы, составляя около 36% от общей патологии нервной системы, а 62% из этого числа приходится на серозные менингиты. Исследованиями Паниной О.А., Куприной Н.П., Михайловой Е.В., Еремеевой И.Г. показано, что включение циклоферона при серозных менингитах приводит к быстрому исчезновению клинических симптомов, оказывает нормализующее действие на показатели местного и общего иммунитета, способствует снижению маркеров воспаления в ЦСЖ, слюне, сыворотке крови. Циклоферон сокращает продолжительность симптомов интоксикации и длительность менингеального синдрома при асептическом менингите, обеспечивая более быструю санацию ликвора, стабилизируя уровень цитокинов (IFN-гамма и IL4), играющих важную роль в формировании ранней и полноценной противовирусной защиты организма. При вирусных энцефалитах (Е.В. Михайлова) у детей, получавших циклоферон, наблюдался регресс очаговой неврологической симптоматики, в случае раннего начала терапии на МРТ формируется минимальный органический дефицит. У больных с бактериальным менингитом, получавших циклоферон, обратное развитие субдурального выпота происходило на фоне консервативной терапии, тогда как детям, получавших стандартную терапию вынужденно проводится дренирование субдурального пространства. У больных энтеровирусным менингитом, по мнению Е.В. Михайловой, включение циклоферона и арбидола в комплекс терапевтических мероприятий сокращает длительность тяжелого состояния,

уменьшает симптомы интоксикации, минимизирует неврологическую симптоматику, сокращает сроки санации ликвора. Комплексное применение циклоферона и арбидола способствует клинко-лабораторному выздоровлению достоверно быстрее, чем при применении данных препаратов по отдельности. На 5–6 день регистрировались нормальные показатели СРБ крови и уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), а к 13 суткам у больных, получавших арбидол+циклоферон, отмечена нормализация ликвора ( $p < 0,05$ ). У пациентов, получавших циклоферон, средний срок пребывания в стационаре составил  $17,1 \pm 0,52$  койко-дней, у пациентов, леченных арбидолом  $16,8 \pm 0,41$  койко-дней, у пациентов, получавших арбидол+циклоферон –  $15,92 \pm 0,37$  койко-дней, тогда как у пациентов, получавших базисную терапию –  $19,7 \pm 0,73$  койко-дня. Разница медикаментозного лечения в сравнении со стоимостью базисной терапии составила от 216 до 558 рублей. Таким образом, совместное применение циклоферона и арбидола в комплекс лечебных мероприятий больных энтеровирусным менингитом обеспечивает раннее купирование симптомов интоксикации, уменьшает длительность тяжелого состояния больных, способствует быстрой нормализации лабораторных показателей, сокращая сроки санации ликвора и пребывания детей в стационаре [24,27,28,36].

Смешанные вирусные инфекции. В последние годы в Российской Федерации, несмотря на снижение общей заболеваемости среди детей, наблюдается рост числа осложненных форм гриппа и ОРВИ. Под наблюдением В.В. Ивановой, Е.Н. Вершининой находились дети (в возрасте от 7 месяцев до 3-х лет) с ОРВИ (грипп, парагрипп, аденовирус, РС- вирус) с отягощенным преморбидным фоном, частота выявления антител к герпесвирусам составила 77,4% (127 из 164 больных). Применение циклоферона способствовало гладкому течению постинфекционного периода, предотвращало развитие осложненных форм инфекции. При развитии у детей бронхолегочных осложнений эффективно применение циклоферона в комбинации с ликолипидом, приводящее к сокращению продолжительности катарального синдрома. При пневмониях, осложнивших течение гриппа, циклоферон обеспечивает мобилизацию в кровь CD8-лимфоцитов и ЕК-клеток, мобилизация цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ) сопровождается угнетением ответа Т-лимфоцитов и стимуляцией синтеза Ig M и Ig G. Исследованиями Л.В. Говоровой, В.В. Ивановой показано, что при бронхолегочных осложнениях у больных ОРВИ с низкой интенсивностью свободнорадикального окисления применение циклоферона нормализовало уровни адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола, выявлен рост в 3 раза титреотропного гормона (ТТГ). У детей, с высокой интенсивностью свободнорадикального окисления (неосложненные ОРВИ) циклоферон нормализовал уровень кортизола, поддерживал на границе нижней нормы концентрацию ТТГ. При бронхолегочных осложнениях, на

фоне высокой интенсивности СРО, циклоферон нормализует уровень кортизола, активность АКТГ повышается в 2 раза, снижая в 3 раза уровень соматотропного гормона (СТГ). При этом наблюдается легкое течение заболевания без развития осложнений, быстрое купирование симптомов инфекции (лихорадки и интоксикации) [4,5].

Инфекционный мононуклеоз. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза у детей разнообразны, что создает определенные трудности в диагностике заболевания, а также при дифференциально-диагностическом разграничении его от заболеваний, сопровождающихся мононуклеозоподобным синдромом. В исследовании, проведенном Е.И. Красновой установлено, что больным инфекционным мононуклеозом противопоказана иммуностимулирующая терапия с применением тималина, Т-активина и других иммуномодуляторов. Неуместно также применение препаратов, содержащих высокие дозы цитокинов (ронколейкин, нейпоген), поскольку они приводят к значительному усилению пролиферации иммунокомпетентных клеток. Применение циклоферона не приносит вред организму, поскольку он инициирует в организме выработку гамма-IFN столько, сколько нужно для иммуномодуляции. Его можно назначать с первых дней болезни, определение низкого уровня IFN-гамма в первые дни заболевания является убедительным аргументом в пользу положения, согласно которому терапия циклофероном вполне оправдана при инфекционном мононуклеозе. Наблюдаемое усиление экспрессии HLA DR – молекул на фоне лечения циклофероном способствует повышению эффективности антигенспецифического ответа, что в конечном итоге приводит к снижению репродукции вируса, способствует сокращению длительности лихорадки, снижению рецидивов заболевания в катамнезе. Препарат позволяет существенно сократить назначение антибактериальной терапии, способствуя снижению побочных эффектов [18]. В исследовании Н.М. Шведовой, Е.В. Михайловой отмечено, что при первичной Эпштейна-Барра вирусной инфекции с включением циклоферона, наблюдается сокращение сроков пребывания больных в стационаре в среднем, на 3 койко-дня, уменьшается выраженность и длительность симптомов интоксикации, температурной реакции, гепато-, спленомегалии, лимфопролиферативного синдрома, регистрируется меньшая частота развития постинфекционной анемии [36].

Проведенное В.В. Красновым [19] исследование позволяет утверждать, что в формировании клинической картины инфекционного мононуклеоза, в большинстве случаев, принимает участие ассоциация герпетических вирусов при активном участии оппортунистических микроорганизмов (преимущественно EBV и CMV). Клинические признаки заболевания развиваются, как при первичном инфицировании, так и в результате реактивации уже имеющейся инфекции. Метод ИФА является эффективным в диагностике ИМ при условии комплексного определения

серологических маркеров оппортунистических инфекций, включая специфические IgM, IgG (с определением их авидности) и IgA, у детей в остром периоде заболевания и позволяет установить этиологически значимый микроорганизм. Циклоферон при лечении инфекционного мононуклеоза у детей обеспечивает активацию иммунитета, нормализует низкомолекулярные иммунные комплексы, способствуя более быстрому прекращению активной репликации вируса. Циклоферонотерапия позволяет сократить назначение антибактериальных химиопрепаратов, минимизировать побочные действия, свойственные этим препаратам. Н.В. Минаевой [ 21 ] изучены особенности аллергопатологии у детей с синдромом нарушения противоинфекционной защиты и разработана схема лечебно-реабилитационных мероприятий с учетом этиоиммунопатогенетических принципов. Применение циклоферона в комплексе с ацикловиром у детей с аллергической патологией с синдромом нарушения противоинфекционной защиты снижало (в 1.7 раза) острую заболеваемость, уменьшало риск рецидивирования хронической герпесвирусной инфекции и долю детей с ЛОР-патологией в 1.9–2.6 раза, нормализуя измененные показатели иммунитета.

В структуре заболеваний органов пищеварения у детей доминируют воспалительные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (хронический эзофагит, гастродуоденит, гастрит). Заболевания верхних отделов пищеварительного тракта характеризуются развитием дефицита факторов местного иммунитета, снижением уровня противо- и провоспалительных цитокинов и концентрации лизосомального белка, обеспечивая тяжесть и активность воспалительного процесса. Исследованиями Т.М. Ошевой показано, что применение циклоферона в комбинации с пребиотиками, у детей с патологией верхних отделов органов пищеварения нормализует дисбаланс секреторного иммуноглобулина А и кислотообразующую функцию желудка. При хронических воспалительных заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта, ассоциированных с хронической рецидивирующей герпетической инфекцией, в протокол базового лечения, осуществляемого гастроэнтерологом в целях интенсификации терапии, следует включать иммунотерапию не менее двух раз в год. Ацикловир (по 0,2 г. 5 раз в день после еды в течение 5 дней) в сочетании с циклофероном (по 10 мг/кг массы тела один раз в сутки за полчаса до еды, не разжевывая), на 1, 2, 4, 6, 8 дни и еще 5 приемов с интервалом 72 часа. О.К. Ботвиньев детям с гастродуоденальной патологией (язвенная болезнь, хронические и эрозивные гастродуодениты), используя циклоферон, увеличил эффективность лечения на 20%. Им отмечено купирование болевого абдоминального синдрома, изжоги, рубцевание язв, заживление иррозий, уменьшение воспалительных явлений в гастродуоденальной зоне. Обострение основного заболевания у детей, получавших циклоферон, в комплексной терапии на-

блюдалось в 6% случаев, против 18.5% случаев в группе сравнения [11, 25, 28].

НР-ассоциированные гастродуоденальные заболевания сопровождаются иммунологической недостаточностью более чем у половины пациентов, снижая результативность эрадикационной терапии. С целью иммуномодуляции Е.А. Корниенко использован циклоферон. Ею проведена сравнительная оценка эффективности эрадикационной терапии у детей от 7 до 14 лет с хроническими НР-ассоциированными гастритами, проведенной по тройной схеме, включавшей омепразол в дозе 20мг, амоксициллин 50 мг/кг и метронидазол 20 мг/кг в сутки в течение 7 дней, и у пациентов группы сравнения, того же возраста с аналогичной патологией по схеме, дополненной циклофероном. То есть, общая продолжительность терапии (циклоферон + омепразол + метронидазол + амоксициллин), составила 8 дней. Контроль эрадикации проводился в сроки от 1 до 3 месяцев после окончания курса антихеликобактерной терапии. Эрадикация НР при стандартной тройной схеме наблюдалась в 73% случаев. При назначении циклоферона эрадикации удалось достичь у 93% пациентов. Таким образом, двойная направленность терапии: с одной стороны, на уничтожение микроба, а с другой – на повышение механизмов естественной иммунологической защиты организма, увеличила результативность лечения на 20%, позволяя рекомендовать использование индукторов интерферона, в частности – отечественного препарата циклоферон, для повышения эффективности антихеликобактерной терапии, дополняя им стандартные эрадикационные схемы [цит. по 33].

Хронический гепатит В и лямблиоз, как сочетанное заболевание, является социально значимым в формировании патологии детей, особенно в условиях Дагестана. С.Г. Агаевой [1], показано что, течение заболевания у детей характеризуется минимальной и низкой активностью, скудностью клинических проявлений при длительно продолжающейся репликации вируса, низкой цитолитической активностью, плохо поддается лечению. Комплексная терапия больных хроническим гепатитом В на фоне лямблиоза, с включением препарата циклоферон к противоямблиозной терапии, обеспечивает получение более стойкого эффекта от специфической терапии, а также лучшей переносимости препарата макмира, минимизируя его побочные эффекты. Однако важнейшим показателем, указывающим на целесообразность применения комбинации макмира с циклофероном, явился показатель регистрации рецидивов лямблиоза. Повторное выявление лямблий в кале на протяжении года наблюдения отмечено в 16,6%, а у детей контрольной группы в 40,0% случаев. Таким образом, циклоферон может применяться как на подготовительном этапе перед специфической терапией лямблиоза для уменьшения активности процесса, так и в качестве самостоятельного противовирусного лечения.

Под наблюдением Л.Г. Горячевой [ 7–9 ] находилось 70 детей первого года жизни, больных ВГ (40 – ВГ



В и 30 ВГ С), а также 44 ребенка с ХВГ (23 – ХВГ В и 21 ХВГ С) в возрасте 1–3 лет. Противовирусная терапия (ПВТ) препаратами IFN- $\alpha$  – интераль, виферон и индуктором IFN циклоферон проводилась 98 детям. Среди больных ВГ В и С первого года жизни большую часть составили дети, заразившиеся от матерей, парентеральный путь передачи инфекции зарегистрирован лишь в 25% и 10% случаев. Желтушная форма выявлена лишь у 4 детей (10,0%) с ВГ В в возрасте 1,5–5 мес. и протекала типично, с умеренной билирубинемией (56–112 мкмоль/л), высоким уровнем АлАТ (810–2160 ед/л). Желтушный ВГ обычно заканчивается выздоровлением, но в нашем исследовании у 2-х детей персистенция HBsAg, HBeAg и гиперферментемия сохранялись более 8 мес., что указывало на хроническое течение болезни. У 5 детей (12,5%) отмечено транзиторное (до 3 мес.) носительство HBsAg (а также анти-HBc или анти-HBe) без других проявлений болезни. После 3-го мес. циркуляция их прекратилась без выработки протективного иммунитета.

Большинство пациентов, независимо от пути инфицирования, переносили безжелтушную и субклиническую форму ВГ. У детей с ВГ С регистрировались только эти 2 формы болезни. При безжелтушной форме выявлялись диспептический синдром и интоксикация (ВГ В – 72,0%; ВГ С – 10,0%), но основными симптомами были гепатомегалия (66,7%; 47,6%) и гиперферментемия (100%). Уровень АлАТ достигал  $130,6 \pm 48,7$  ед/л (88–234 ед/л) при ВГ В и  $110,9 \pm 27,7$  ед/л (79–158 ед/л) при ВГ С. У больных с субклинической формой на фоне нормальных значений АлАТ в 31,8–22,2% отмечалась умеренная гепатомегалия, связанная с тяжелой сопутствующей патологией (ЦНС, бронхолегочной системы и др.). При УЗИ кроме увеличения печени и патологии желчного пузыря (деформации и признаки гипомоторной ДЖВП) другой патологии не выявлено. Несмотря на скудную симптоматику, заболевание у большинства детей приняло хроническое течение – при ВГ В в  $57,5 \pm 7,8\%$ , а при ВГ С – в  $76,7 \pm 14,6\%$  случаев.

Наблюдение за детьми, больными ХВГ, показало, что при ХВГ В клиническая симптоматика оставалась более выраженной, особенно в первые 3 года (гепатомегалия – 60,9%, астеновегетативный – 56,5%, геморрагический – 13,0%) У пациентов с ХВГ С эти симптомы выявлялись в 2 раза реже. Такая же разница была и в активности трансаминаз. Обострения процесса (АлАТ более 500 ед/л) в 17,4% и 5,3% случаев, были безжелтушными, длительностью 3–9 недель. При УЗИ печени, кроме гепатомегалии, к 3-м годам выявлялось диффузное повышение эхогенности паренхимы. У детей страдающих ХВГ (до 2-х лет) в 100% случаев обнаруживались ДНК и РНК вирусов, а к 3-м годам фаза репликации сохранялась у 73,9% больных ХВГ В и у 80,9% больных ХВГ С.

Количественное определение ДНК/РНК показало, что, несмотря на более выраженную клинико-биохимическую активность процесса у детей с ХВГ В, у них значительно чаще отмечался низкий уровень вире-

мии – менее 100 тыс. МЕ/мл (60,0% и 14,3%). Высокие (более 1 млн МЕ/мл) и средние (200–900 тыс. МЕ/мл) концентрации вируса регистрировались при ХВГ С одинаково часто (43,0%). Исчезновение РНК/ДНК из крови в большинстве случаев было результатом ПВТ. Спонтанный выход в полную ремиссию к 5 годам отмечен только при ХВГ В ( $5,0 \pm 4,8\%$ ). Но сероконверсии HBsAg на анти-HBs, свидетельствующей об элиминации вируса и выздоровлении, в этом возрасте установлено не было.

Изучение иммунного статуса детей раннего возраста выявило значительные его особенности. При умеренной активности процесса на фоне характерного для ХВГ В и С увеличения уровня TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  и снижения относительно «нормы» числа (%) CD3+, CD4+, CD8+ ЦТЛ, CD20+ В-лимфоцитов, отмечалось перераспределение Т-лимфоцитов, со снижением числа CD8+ (до 12,5–12,7% при норме 21,2%) и увеличением индекса CD4/CD8 (до 2,8–3,1 при норме 1,9). Патогенетически значимым было резкое подавление продукции IFN- $\alpha$ , а при ХВГ С и IFN- $\gamma$ . При ХВГ В не наблюдалось выраженного снижения секреции IFN- $\gamma$ , но не было и активации, свидетельствующей о подключении к ответу Th1. Клеточный Th1-зависимый иммунный ответ, необходимый для защиты от вирусов, был экспрессирован слабо или вообще отсутствовал. Кроме того, выявлена селективная супрессия синтеза хемокина IL-8, стимулирующего приток Т-лимфоцитов в очаг воспаления. Подавление продукции IFN- $\gamma$  и IL-8 способствовало «выживанию» гепатотропных вирусов и придавало процессу изначально хроническое течение, характеризующееся стертыми симптомами и вялым, торпидным течением, с периодической сменой фаз умеренной и минимальной активности.

Детям с ВГ В (в возрасте 6–12 мес.) назначался циклоферон. После завершения курса элиминация вируса (исчезновение ДНК и HBsAg) установлена в  $42,8 \pm 10,8\%$  случаев. Спонтанная элиминация HBV до года составляет не более 20%. У больных ХВГ В старше 1,5 лет длительность лечения была 3 мес., полная ремиссия после окончания курса отмечена в  $34,5 \pm 8,4\%$  случаев, а стабильная (ч/з 6 мес. после курса) – в  $21,9 \pm 7,4\%$ . В данной группе больных также использовался виферон. Эффективность его была низкой – соответственно 13,3 и – 6,7%. Лишь комбинация его с циклофероном способствовала установлению ремиссии, в том числе стабильной в  $46,1 \pm 9,7\%$  и  $30,8 \pm 9,0\%$  случаев.

В качестве стартовой терапии у детей первого года, страдающих острым ВГ С, избран виферон. При назначении его в возрасте 3–6 мес. стойкое исчезновение из крови РНК регистрировалось у 77,8%, в 6–12 мес. – у 50,0%, в 13–18 мес. – у 30,0%. Назначение его детям старше 3-х лет было не эффективным. Применение циклоферона при ХВГ С снижало уровень виремии в 2,9 раза. Наилучший результат лечения детей с ХВГ С (старше 2 лет) был получен при использовании препарата интераль. Полная ремиссия после курса и

стабильная в  $62,5 \pm 15,3\%$  случаев. Препараты виферон и циклоферон отличались хорошей переносимостью, отсутствием выраженных побочных эффектов, выявлялись и аллергические реакции (до 2,0%). При лечении интералем у всех детей регистрировался подъём температуры тела до фебрильных цифр после первых 3–8 инъекций, купировавшийся приемом парацетамола, миалгии, артралгии в 20–23,3% случаев, умеренная миелодепрессия в виде цитопении в периферической крови в 30%, не требующая отмены препарата или лечения. Снижение массы тела не более 5% отмечались у 20% детей, которым проводилась коррекция питания смесями «нутридринк». Сочетание интерала и циклоферона снижало частоту побочных эффектов и улучшало переносимость лечения.

Изучение иммунологических показателей до и после лечения показало, что положительный эффект препаратов сопровождался активацией синтеза IL-1 $\beta$  и IFN- $\gamma$  и существенным сдвигом баланса цитокинов Th1/Th2 в сторону Th1. Влияние циклоферона на продукцию цитокинов было мягким. В комбинации с интералем, он способствовал значительному снижению уровня TNF- $\alpha$  (с  $219 \pm 46$  до  $53 \pm 19$  пг/мл), повышению IFN- $\gamma$  (с  $13,4 \pm 2,7$  до  $95 \pm 17$  пг/мл), чем и можно объяснить снижение побочных эффектов.

В иммунном статусе детей раннего возраста патогенетически значимым явилось снижение уровня IFN- $\gamma$  с инверсией индекса IFN- $\gamma$ /IL-4 и сдвигом баланса Th1/Th2 в сторону Th2. Подавление продукции цитокина Th1 IFN- $\gamma$  и хемокина IL-8 способствовало «выживанию» гепатотропных вирусов, придавая процессу изначально хроническое течение. Противовирусное лечение детей с ВГ В и С раннего возраста необходимо начинать с момента установления диагноза. Препаратами выбора являются циклоферон в комбинации с вифероном и интералем, способствующие установлению ремиссии в 46–62% случаев.

Этиотропная терапия вирусных кишечных инфекций у детей остается не разработанной. Кишечник является мощным органом иммунитета (Т-лимфоциты локализованы в собственной пластинке слизистой оболочке кишки). При внедрении патогена в организм происходит снижение иммунорезистентности, нарушаются процессы переваривания и всасывания, возникает транзиторный иммунодефицит с развитием интерферонодефицита, обуславливая затяжное и хроническое течение кишечных инфекций. В исследованиях О.В. Тихомировой, Е.В. Михайловой выявлена зависимость течения заболевания от интенсивности антительного ответа и индукции альфа-IFN, что явилось основанием для применения циклоферона в комплексной терапии ротавирусной инфекции. Включение циклоферона привело к более легкой форме течения заболевания и укорочению продолжительности основных клинических его проявлений (интоксикации, лихорадки, катаральных явлений, диареи, болей в животе, метеоризма). У детей, получавших циклоферон, отмечено снижение (в 7.1 раз) ротавирусного антигена на фоне стимуляции (в

2.9 раза) противовирусных антител, обеспечивая выздоровление детей [22,37]. Вопрос влияния циклоферона на биологические свойства внутриклеточных бактериальных патогенов недостаточно изучен. В связи с чем, под руководством академика РАМН О.В. Бухарина (2005)<sup>1</sup> проведено исследование антимикробной активности препарата и его влияния на персистенцию внутриклеточных бактерий. Показано подавление факторов персистенции (антилизосомная и антикомплемментарная активность) грамотрицательных (шигелл, сальмонелл, бруцелл, францисселл) бактерий, затрудняя их паразитирование внутри клеток, повышая эффективность лекарственных воздействий, не исключено, что ингибирование циклофероном персистентного потенциала внутриклеточных патогенов способствует их элиминации при острых и хронических инфекционных процессах. Заболевания верхних отделов пищеварительного тракта характеризуются развитием дефицита факторов местного иммунитета, снижением уровня противо- и провоспалительных цитокинов и концентрации лизосомальнокатийного белка, обеспечивая тяжесть и активность воспалительного процесса. Длительная иммунореабилитационная терапия способствует достижению стойкой ремиссии при воспалительных заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта. При изучении клинико-иммунологических особенностей иерсиниозной инфекции установлено [30,31], что у больных с острым течением в фазу реконвалесценции в фенотипическом составе лимфоцитов выявлено только увеличение числа В-лимфоцитов, а повышенное содержание CD25<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup> лимфоцитов сопряжено с высокой пролиферативной активностью Т-лимфоцитов. Острое течение характеризовалось ранним и высоким антительным ответом. Прогностически неблагоприятными признаками негладкого течения были малосимптомные варианты заболевания, начало инфекции с изолированного абдоминального синдрома или с поражения печени. Включение циклоферона (6–10 мг/кг per os 1 раз в сутки) – в терапию острых форм псевдотуберкулеза и кишечного иерсиниоза приводило к сокращению продолжительности основных клинических симптомов и предупреждало развитие негладкого течения заболевания.

Среди бактериальных кишечных инфекций особое внимание привлекают шигеллы, обладающие высокими инвазивными и патогенными характеристиками. Сегодня доминируют штаммы Флекснер 2а и 3а, поэтому клиника заболевания характеризуется преобладанием средне тяжелых и тяжелых форм инфекции, наблюдается выраженный интоксикационный синдром, формируется длительное бактериовыделение. О.В. Тихомирова с целью предотвращения негладкого течения заболевания включала в комплекс

<sup>1</sup> О.В.Бухарин Влияние циклоферона на биологические свойства бактериальных внутриклеточных патогенов / О.В.Бухарин, Д.А.Кириллов, Н.В.Шеенков, В.А.Кириллов //Журн. микробиол., эпидемиол. Иммунобиологии; 2005. №3, 8–10.

ную терапию шигеллезом препарат циклоферон. Препарат, активируя клеточный иммунный ответ, усиливает продукцию специфических иммуноглобулинов класса А, неспецифических иммуноглобулинов класса М. Клинический эффект циклоферона обеспечивал гладкое течение заболевания, отсутствие повторного выделения возбудителя. У 12,8% больных, получавших антибактериальную терапию, продолжалось повторное выделение возбудителя. После того, как эти дети пролечены циклофероном, наблюдалась 100% санация организма от возбудителя. Исследованиями Н.Г. Караськовой показано, что у больных с дизентерией и сальмонеллезом, получавших циклоферон в комплексной терапии, микробиологическая санация наступала у 90,3% больных, у 89% пациентов нормализовался стул. Старикова И. с соавт. (2004) оценивая эффективность циклоферона при кишечных (шигиллез, сальмонеллез) инфекциях, показала наступление санации кишечника у 95 из 100 больных, уменьшение кишечного токсикоза, общетоксического и колитического синдромов, что способствовало сокращению сроков пребывания детей в стационаре [цит. по 33].

Краснова Е.И. отмечает целесообразность применения циклоферона в комплексной коррекции дисбиоза кишечника у детей раннего возраста (уровень микрофлоры кишечника восстановился до нормы у 95% пациентов, а число условно-патогенной микрофлоры сократилось в 12 раз). Краснова Е.И. показала целесообразность применения циклоферона в комплексной коррекции дисбиоза кишечника у детей раннего возраста (уровень микрофлоры кишечника восстановился до нормы у 95% пациентов, а число условно-патогенной микрофлоры сократилось в 12 раз) [31,33].

В детском возрасте, как считает Ф.Н. Рябчук, дисбактериозы формируются под действием вирусных инфекций (ОРВИ, гриппа), а самые тяжелые формы нарушения микробиоценоза происходят под воздействием активной терапии антибиотиками и химиопрепаратами. У 88,1% часто болеющих детей выявлены нарушения микрофлоры толстой кишки, а у 92% часто болеющих детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта также выявлен дисбиоз с изменениями в системе иммунитета (повышение уровня CD3+, CD8+, снижение JgA). Одновременное поражение дыхательных путей и кишечника у детей остается недостаточно изученным в отношении как этиологии, особенностей клинического течения, механизмов патогенеза, так и принципов лечения. Чаще всего ОРВИ с гастроинтестинальным синдромом регистрируется у детей 1-го года жизни (33,7%), реже у детей от 1 до 2- лет (30,4%), в возрасте 3–7 лет (27,2%), у школьников (21,2%). Респираторная вирусная этиология выявлена у 79% пациентов, бактериальная инфекция участвовала в поражении дыхательных путей в 5,4% случаев, всегда сочетаясь с вирусной этиологией. Ротавирусная инфекция выявлена в 39,1% случаев, с помощью электронной микроскопии выявлены коронавирусы, детекция которых не про-

водится в обычной клинической практике [30,31]. Сегодня под термином дисбактериоз понимается состояние динамического равновесия, которое определяется физиологическими и иммунобиологическими особенностями организма хозяина, а также видовым и количественным составом микробных ассоциаций и разнообразием их биохимической активности. Нормальная микрофлора в организме человека выполняет различные функции. Одна из основных функций – защитная, т. к. бактерии-симбионты человека обладают выраженной антагонистической активностью по отношению к патогенным микроорганизмам. Представители нормальной микрофлоры организма тормозят рост и размножение условно-патогенных и патогенных микроорганизмов – энтеропатогенных кишечных палочек, протеев, сальмонелл, шигелл, стафилококков и др. Участие нормальной микрофлоры кишечника в обменных процессах организма хозяина определяется утилизацией ею непереваренных пищевых соединений, синтезом представителями нормальной микрофлоры кишечника витаминов группы В, витамина К, никотиновой и фолиевой кислот, разнообразных биологически активных соединений. Еще одной важной функцией нормальной микрофлоры кишечника человека является ее участие в формировании иммунобиологической реактивности организма хозяина. В результате антигенной стимуляции микроорганизмами иммунной системы организма человека у него создается и поддерживается общий пул иммуноглобулинов. Нарушение любой из функций приводит к изменению различных видов метаболизма, возникновению дефицита микронутриентов в организме человека и снижению его иммунного статуса.

Т.А. Шишкина (2005) [30, 31] изучала микрофлору кишечника у 96 часто болеющих детей в возрасте от 4 до 6 лет с целью коррекции дисбиоза желудочно-кишечного тракта. В анамнезе у 44,8% матерей наблюдаемых детей были хронические заболевания и у трети из них (29,8%) отмечались обострения этих заболеваний во время беременности. Гестоз первой половины беременности отмечался у 35,5% женщин, гестоз второй половины – у 80,2%, анемия – у 52,8%, угроза прерывания беременности – у 50,9%.

У 78% детей отмечались функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, на периодическое недомогание жаловались 13,5% детей, у 46,8% наблюдался сниженный аппетит, у 11,4% отмечалась изжога, тошнота, у 53,1% – боли в животе, у 46,8% – запоры, у 11,4% – неустойчивый стул. У 8,3% пальпировались спазмированные участки толстой кишки, у 11,4% – умеренное вздутие живота, урчание. У 18,0% детей отмечалась прозрачная слизь на поверхности фекалий с непереваренными частицами пищи. У 73,5% детей наблюдались осложнения в виде бронхита, пневмонии, ларинготрахеита, отита, лимфаденита, синусита. Прием антибактериальных средств потребовался 91,2% больным. Бактериологическое исследование выявило нарушение видового и количественного состава микрофлоры кишечника у 88,1% часто болеющих до-

школьников. Патогенные микроорганизмы у них не высевались. Выявлено снижение среднего уровня *Lactobacillus* ( $p < 0,001$ ) и повышение *E. coli* со сниженными ферментативными свойствами ( $p < 0,01$ ), по сравнению с показателями у здоровых детей, среди условно-патогенной микрофлоры отмечалось увеличение содержания *Proteus* ( $p < 0,01$ ). Кишечная палочка выявлена у 76 детей (79,2%). У 31 (40,8%) из них определено выраженное ее снижение, у 45 (59,2%) – повышение ее количества. Лишь у 20,8% детей содержание соответствовало норме. Эшерихии с низкой ферментативной активностью определялись у 50 (52,1%) часто болеющих дошкольников, гемолизирующие формы кишечной палочки – у 3 детей.

На фоне снижения штаммов облигатных представителей микрофлоры у 48 детей (50,0%) диагностирована контаминация толстой кишки условно-патогенной флорой. Грибы рода *Candida* – 38,7%, *Proteus* – 20,4%, *S. aureus* – 3,2%.

В НИИДИ (М.К. Бехтерева) изучено влияние циклоферона на элиминацию аллохтонной флоры из состава кишечного микробиоценоза при кампилобактериозе, что обусловлено данными о доказанном (*in vitro*) воздействии препарата на экспрессию факторов персистенции грамотрицательных патогенных, условно-патогенных энтеробактерий и грамположительных кокков. Эффект доказан положительными результатами применения препарата при таких бактериальных кишечных инфекциях, как сальмонеллез и иерсиниоз. Дети, с установленным диагнозом дисбактериоза кишечника жаловались на периодическое недомогание (27,5%), у 50,0% из них отмечался сниженный аппетит, у 72,7% периодически возникали боли в животе, у 40,9% детей наблюдались запоры, на неустойчивый характер стула указывали 54,6% детей. Обложенность языка наблюдалась у 36,4% дошкольников. У 8,3% пальпировались спазмированные участки толстой кишки, у 11,4% – умеренное вздутие живота, урчание. У 18,5% отмечалась прозрачная слизь на поверхности фекалий. Коррекция дисбиоза кишечника у детей проводится строго индивидуально под контролем лабораторного исследования кала на дисбактериоз, показанного детям, получавшим много антибиотиков. Изучен эффект циклоферона в терапии кампилобактериоза. Препарат назначался детям в лекарственной форме «ректальные суппозитории»<sup>1</sup> с момента установления диагноза кампилобактериоза (методом ПЦР). Клинический эффект циклоферона проявлялся достоверным сокращением длительности субъективных ощущений дискомфорта (болей в животе и снижения аппетита), определяемой болезненности при пальпации живота и синдрома дистального колита (длительность тенезмов и спазма, болезненности, урчания сигмовидной кишки) в среднем в 1,5 раза по сравнению с традиционной терапией. Установлено снижение частоты затяжного бактериовы-

деления в периоде реконвалесценции более чем в 5 раз, а также отмечена очевидная тенденция снижения негладкого течения заболевания, обострений и рецидивов.

Ректальное циклоферона приводило к уменьшению глубины деструктивных и воспалительных изменений в кишечнике, что значительно отразилось на длительности болевого абдоминального синдрома, проявлений дистального колита и динамике восстановления самочувствия и аппетита больного ребенка. Показанный положительный эффект позволил сократить сроки госпитализации детей, уменьшив нежелательные эффекты длительного пребывания ребенка в стационаре.

У детей, в терапию которых был включен циклоферон уже в периоде ранней реконвалесценции отмечено снижение титров условно-патогенной флоры кишечного содержимого (*Kl. pneumoniae*, *St. aureus*, *Enterobacter spp.*) и заполнение слизистой нормальной кишечной палочкой. Включение в комплекс терапии циклоферона предотвращало заселение кишечника микробами-ассоциантами и сохраняло степень контаминации условно-патогенной флорой по крайней мере на том же уровне (1,9 Log/1 грамме).

Таким образом, циклоферон, способствуя более быстрому купированию местных проявлений заболевания (колитного и болевого абдоминального синдрома), повышал эффективность эррадикационной терапии. Эффективность циклоферона заключается в уменьшении длительности местных клинических проявлений кампилобактериоза, снижении уровня контаминации кишечника микробами-ассоциантами в ходе заболевания, значительным сокращением частоты повторного бактериовыделения возбудителя и в достоверном нарастании продукции общего иммуноглобулина класса А в кишечнике. Решение о назначении этиотропных и иммуномодулирующих препаратов при ведении ребенка с острой кампилобактерной инфекцией должно сопровождаться взвешиванием таких клинико-anamnestических критериев, как наличиеотягощающих преморбидных состояний, выраженность и длительность общепараинфекционных синдромов, длительность диареи и глубина поражения слизистой кишечника. Дополнительными критериями, указывающими на необходимость применения циклоферона являются выраженная степень нарушения микробиоценоза толстого кишечника и уровень общего иммуноглобулина класса А в составе кишечного секрета.

Ботвиньевым О.К. [4] изучена клинко-лабораторная эффективность включения в базовую терапию циклоферона при пиелонефрите. Клинко-лабораторная ремиссия в течение года отмечена у 64,3% больных, получавших циклоферон против 47,1% пациентов; находящихся на базовой терапии. Отмечено снижение до 7,1% рецидивов, против 20,6% случаев. Установлен минимальный риск обострений (0,37) заболевания в группе больных, получавших циклоферон, а также минимальный относительный риск

<sup>1</sup> Разрешение № 288 от 23 июля 2008г. Росздравнадзора.

( $0.5967 \leq 1$ ) возникновения рецидивов у пациентов, в терапию которых включен циклоферон.

Вакцинация часто болеющих детей (в возрасте  $1,76 \pm 0,35$  лет) с рецидивирующими заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей проведена дивакциной против кори и паротита, с применением циклоферона [30,31]. В 91.5% случаев течение поствакцинального периода было гладким. Иммунологические изменения проявлялись увеличением числа CD16+, что обеспечило гладкое течение вакцинального процесса и CD25+ клеток, что определило интенсивность антителообразования при ревакцинации. Снижение ЦИК и увеличение количества CD95+ клеток привело к подавлению аутоиммунных механизмов, которые являются причиной поствакцинальных осложнений.

Включение циклоферона в состав комплексной терапии серозных менингитов приводило к быстрому исчезновению клинических симптомов, нормализовало показатели местного, способствовало снижению маркеров воспаления в ЦСЖ, крови. Циклоферон сокращал продолжительность симптомов интоксикации и менингеального синдрома при асептическом менингите, обеспечивал более быструю санацию ликвора, стабилизировал уровень цитокинов (IFN-гамма и IL4), играющих важную роль в формировании ранней и полноценной противовирусной защиты организма.

При вирусных энцефалитах у детей, получавших циклоферон, наблюдался регресс очаговой неврологической симптоматики, в случае раннего начала терапии формировался минимальный органический дефицит. У больных с бактериальным менингитом, получавших циклоферон, обратное развитие субдурального выпота происходило на фоне консервативной терапии, тогда как у детей, получавших стандартную терапию, в половине случаев прибегали к дренированию субдурального пространства [36].

Острый перитонит представляет серьезную хирургическую проблему. Частота перитонита при остром аппендиците в детском возрасте составляет от 6 до 50%. Сохраняется возможность летального исхода (0.7–23%) в зависимости от возраста и достаточно высокий (до 30%) риск развития послеоперационных осложнений. Белякова А.В. (2006) провела коррекцию нарушений иммунитета у детей с распространенным аппендикулярным перитонитом, используя циклоферон. Наблюдалось устранение дефектов Т-клеточного звена иммунитета, уменьшение степени эндогенной интоксикации и послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений в 5.2 раза. Из послеоперационных осложнений (36.5%) у больных, получавших терапию антибиотиками, наиболее часто встречались инфильтрат брюшной полости (7%), воспалительный инфильтрат области послеоперационной раны (8.3%), спаечная непроходимость и продолжающийся перитонит (по 5.9%), абсцесс брюшной полости (4.7%). В группе больных, получавших циклоферон, лишь в

5.9% случаев выявлен воспалительный инфильтрат послеоперационной раны [2].

**З а к л ю ч е н и е .** Циклоферон, являясь индуктором интерферона 1 и 2-го типов, относится к классу противовирусных препаратов, обладающих полифункциональностью, сочетает в себе широкий спектр фармакологических эффектов, что позволяет применять его в качестве лечебного и профилактического средства. Благодаря хорошей переносимости препарат с успехом применяется и в педиатрической практике. Проведенное анкетирование врачей (492 человека), участвующих в Российском национальном конгрессе показало, что раствор циклоферона назначают больным 229 (46.5%) врачей из общего количества, участвующих в анкетировании. При гриппе и ОРВИ препарат применяют 50.7%, при герпесвирусной инфекции – 45.1%, при цитомегаловирусной инфекции – 24.5%, при хламидиозе – 24%; при вирусных гепатитах – 25%, при нейроинфекциях – 11.3%, при ВИЧ-инфекции – 7.2%, при системных аутоиммунных заболеваниях – 7.2%, при вторичных иммунодефицитных состояниях – 15.3% врачей. Таблетки циклоферона при гриппе и ОРВИ назначают 62.5%, при герпесвирусных инфекциях 24–32%, при хламидиозе – 15.9%, при вирусном гепатите – 21%, при кишечных инфекциях – 13.6%, при нейроинфекциях – 7.4; при ВИЧ и вторичных иммунодефицитах, соответственно 5.7 и 11.4% врачей. Побочные эффекты, описанные в инструкции по медицинскому применению, выявлены у 19–24% больных, принимающих препарат. В 85–87% случаях побочные эффекты купировались самостоятельно и не требовали медикаментозной терапии. Отсутствие токсичности циклоферона, широкий спектр биологической активности, наличие иммуномодулирующей активности, хорошая растворимость в биологических жидкостях и способность легко выводиться из организма привлекают все больше исследователей, желающих изучать эти уникальные препараты.

Таким образом, циклоферон занимает достойное место при лечении различных патологических состояний, улучшая качество медицинской помощи детскому населению. На сегодняшний день продолжается поиск новых сфер для клинического применения лекарственных форм циклоферона.

#### Список литературы

1. Агаева С.Г. Клинико-лабораторная характеристика хронического гепатита В на фоне лямблиоза у детей в условиях Дагестана // Автореф. дисс. .... к. м. н. – СПб., 2009. – 21с.
2. Белякова А.В. Нарушения иммунитета и их коррекция у детей с распространенным аппендикулярным перитонитом // Автореф. дисс. .... к. м. н. – Челябинск. – 2006. – 21с.
3. Балаболкин И.И., Рылеева И.В., Булгакова В.А., Ляпунов А.В. и др. Терапевтическая эффективность индукторов синтеза интерферона при бронхиальной астме у детей, страдающих частыми острыми респираторными вирусными инфекциями // Материалы IV конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей (диагностика и лечение)», Москва, 2005 г. – С. 28.

4. Ботвиньев О.К., Орехова С.Б. Романцов М.Г. Циклоферон в терапии детей, больных пиелонефритом, ассоциированным с герпесвирусами // Антибиотики и химиотерапия. – 2009. – № 5–6. – С. 48–54.
5. Вершинина Е.Н., Иванова В. В., Говорова Л.В. Терапевтическая коррекция иммунных расстройств при респираторных заболеваниях у детей с герпесвирусным инфицированием // Информационно-методическое письмо для врачей. – СПб., 2007. – 26 с.
6. Гаращенко М.В. Новые технологии в медикаментозной профилактике острых респираторных заболеваний у детей школьного возраста в условиях мегаполиса // Автореф. дисс. ...к. м. н. – Москва, 2007. – 21 с.
7. Горячева Л.Г. Современные медицинские технологии в лечении хронических вирусных гепатитов // Романцов М.Г., Горячева Л.Г., Коваленко А.А. // Противовирусные и иммуномодулирующие препараты в детской практике. – СПб, 2008. – С. 100–112.
8. Горячева Л.Г. Терапия вирусных гепатитов у детей раннего возраста // Врач. – 2006. – № 8.
9. Горячева Л.Г. Терапия вирусных гепатитов у детей с использованием препаратов различного механизма действия // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. – 2006. – № 4.
10. Григорян С.С. Индукторы интерферона: итоги и перспективы // Интерферону – 50 лет. Материалы конференции. – М., 19–20 ноября 2007г.). – С. 66–72.
11. Дерюшева А.В., Львова И.И. Влияние инфекции, вызванной вирусами простого герпеса на соматическую патологию у детей школьного возраста. – СПб., – 2008. – 24 с.
12. Железникова Г.Ф., Иванова В.В., Монахова Н.Е. Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей. – СПб., 2007. – С. 45–80.
13. Еришов Ф.И., Романцов М.Г. Антивирусные средства в педиатрии. – М., 2005. – С. 112–132.
14. Еришов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М., 2005. – С. 211–219.
15. Иммуномодуляторы с противовирусной активностью / Учебное пособие с грифом УМО-639–2004 под ред. М.Г. Романцова. – М., 2005. – 74 с.
16. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб., 2008. – С. 23–46.
17. Кондратьева Е.И. Экстренная неспецифическая профилактика ОРВИ и гриппа препаратом циклоферон у детей в эпидемический период // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова, 2005. – № 1. – С. 72–76.
18. Краснова Е.И. Особенности иммунного ответа при инфекционном мононуклеозе и подходы к иммуномодулирующей терапии // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2005. – № 1. – С. 76–82.
19. Краснов В.В. Эффективность применения циклоферона у часто болеющих детей, имеющих маркеры активности герпетических инфекций // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2009. – № 1. – С. 148–153.
20. Королева Е.Г. Терапия респираторной микоплазменной инфекции у детей с отягощенным преморбидным фоном. – Санкт-Петербург. – 2007. – 14 с.
21. Минаева Н.В. Особенности аллергической патологии у детей с синдромом нарушения противоинфекционной защиты // Автореф. дисс. ...д. м. н. – Пермь. – 2006. – 44 с.
22. Михайлова Е.В. Применение препарата циклоферон в комплексной терапии кишечных инфекций ротавирусной этиологии у детей / Е.В. Михайлова, Д.Ю. Левин // Маг. III конгр. педиатров-инфекционистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». М., 2004. – С. 154–156.
23. Москалева Е.В., Смирнова С.В., Петрова А.Г. Циклоферон при ВИЧ-инфекции у детей с перинатальным инфицированием. – Санкт-Петербург. – 2008. – 24 с.
24. Назарочкина О.В., Харченко Г.А. Вирусные менингиты у детей. Коррекция циклофероном нарушений в системе иммунитета // Информационно-методическое письмо для врачей. – Санкт-Петербург. – 2008. – 22 с.
25. Ошва Т.М. Воспалительные заболевания верхних отделов пищеварительного тракта у детей // Информационно-методическое письмо для врачей. – Санкт-Петербург. – 2007. – 24 с.
26. Применение циклоферона для экстренной профилактики ОРВИ в организованных детских и подростковых коллективах. Методические рекомендации № 23 Департамента здравоохранения Москвы под редакцией Е.А. Дегтяревой. – М., – 2008. – 24 с.
27. Противовирусная терапия инфекционных болезней детского возраста // Сборник научных статей. – М., – 2006. – 79 с.
28. Применение циклоферона в педиатрической практике // Сборник научных статей. – Санкт-Петербург. – 2005. – 96 с.
29. Романцов М.Г., Ботвиньева. Практика педиатра. Циклоферон. – Санкт-Петербург. – 2005. – 14 с.
30. Рациональная фармакотерапия часто болеющих детей / Романцов М.Г., Ботвиньева В.В., Шульдякова О.Г. – Санкт-Петербург. – 2006. – 115 с.
31. Романцов М.Г., Еришов Ф.И. Часто болеющие дети. Современная фармакотерапия. Москва. – 2009. – 349 с.
32. Романцов М.Г. Сологуб Т.В. Экстренная неспецифическая профилактика и лечение гриппа и ОРВИ. Лекция для врачей. – СПб., 2008. – 42 с.
33. Романцов М.Г., Горячева Л.Г., Коваленко А.Л. Противовирусные и иммуномодулирующие препараты в детской практике. – Санкт-Петербург. – 120 с.
34. Романцов М.Г., Зарубаев В.В., Коваленко А.Л., Сологуб Т.В. Грипп А/Н1N1-типичная эмерджентная инфекция. Вопросы терапии и экстренной профилактики / Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2009. – № 2. – С. 168–172.
35. Селькова Е.П. Профилактика респираторных заболеваний в период эпидемического подъема. – М., 2003. – 30 с.
36. Серозные менингиты у детей // Сборник статей. – СПб., 2007. – 30 с.
37. Тихомирова О.В. Ротавирусная инфекция. Особенности клинического течения и тактика терапии // Учебное пособие. – СПб., 2005. – 80 с.
38. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия // М.Г. Романцов, Ф.И. Еришов. – Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», М., 2006. – 192 с.
39. Эффективность циклоферона при проведении экстренной профилактики ОРВИ в организованных коллективах. Методические рекомендации для врачей. / Шульдяков А.А., Петленко С.В., Романцов М.Г., Сологуб Т.В.). – СПб., 2007. – 16 с.

#### Сведения об авторах:

Романцов Михаил Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Росздрава». Тел.: 8-812-710-82-25. Эл. Почта: RomantsovGCP@polyan.ru

Коваленко Александр Леонидович – доктор медицинских наук, ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН»» (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»»), Россия, 191119, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 112, тел.: 8 (812) 110-82-25, 112-13-79, e-mail: sales@polysan.ru, НТФФ «ПОЛИСАН» www.polysan.ru

Information about the authors:

Romantsov Mikhail Grigorievich – Doctor of Medicine, Professor of the department of Infectious Diseases of SEEHPT «Saint-Petersburg State Medical Academy named after I.I.Mechnikov of Roszdrav». Tel.: 8-812-710-82-25. E-mail: RomantsovGCP@polysan.ru

Kovalenko Aleksandr Leonidovich – Scientific-Technological Pharmaceutical Firm «POLYSAN», Russia, 191119, Saint-Petersburg, Ligovsky prospect, 112, tel.: 8(812)110-82-25,112-13-79, e-mail: sales@polysan.ru, STPF «POLYSAN» www.polysan.ru

УДК 616.12-008.46-08

© С.А. Сайганов, О.Г. Хурцилава, 2010

© S.A. Sayganov, O.G. Khurtsilava, 2010

## ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

С.А. Сайганов, О.Г. Хурцилава

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия

Сайганов С.А., Хурцилава О.Г. Лечение острой сердечной недостаточности при инфаркте миокарда правого желудочка // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 90–95.

Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (ГОУ ДПО СПб МАПО Росздрава). Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41. Тел.: 8 (812) 272-52-06, факс: 8 (812) 273-00-39. Эл. адрес: admin@maps.spb.ru

**Резюме:** Коррекция гемодинамических нарушений при острой правожелудочковой недостаточности (ОПЖН) по причине инфаркта миокарда (ИМ) правого желудочка заключается, как правило, в лечении препаратами инотропной поддержки и повышении преднагрузки на правый желудочек (ПЖ) для повышения выброса в легочную артерию. Однако, в настоящее время нет четких рекомендаций по введению жидкости при лечении ОПЖН.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда правого желудочка; острая правожелудочковая недостаточность; лечение; повышение преднагрузки на правый желудочек.

Sayganov S.A., Khurtsilava O.G. Acute cardiac insufficiency treatment in myocardium infarction of the right ventricle // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 90–95.

State Educational Establishment for Additional Professional Training «Saint-Petersburg Medical Academy for Post-Diploma Training of the Federal Agency for Public Health and Social Development of the Russian Federation». Russia, 191015, St.-Petersburg, Kirochnaya str., 41. Tel.: 8 (812) 272-52-06, fax: 8 (812) 273-00-39. E-mail: admin@maps.spb.ru

**S u m m a r y:** Correction of hemodynamic disorders in acute right ventricle insufficiency (ARVI) due to myocardium infarction (MI) of the right ventricle usually consists of treatment by inotropic maintaining drugs and preload increase on the right ventricle (RV) for increased output into pulmonary artery. However at present, there are no precise recommendations on fluid introduction in ARVI treatment.

To determine optimum criteria of infusion therapy 42 patients with MI of the lower localization and MIRV were included into the study. MIRV was complicated with ARVI. All patients were prescribed dobutamin and reopolyglukin (300 ml/hour) was introduced intravenously under pulmonary artery pressure (PAP) control, jamming pulmonary artery pressure (JPAP), central venous pressure (CVP). Perfusion cardiac index (CI) was determined by thermodilution method. Echocardiographic examination was performed before treatment and at optimum JPAP values.

It was found that in ARVI patients at initially low APP and JPAP ( $16.2 \pm 0.21$  and  $7.0 \pm 0.18$  mm hg) CVP is increased ( $11.2 \pm 0.25$  mm hg). On the background of reopolyglukin introduction CI increased from  $1.82 \pm 0.03$  to  $2.51 \pm 0.04$  l/min/m<sup>2</sup> ( $p < 0.001$ ) at JPAP of 18 mm hg. At the same time no marked CVP increase was observed. Further fluid introduction with JPAP up to 20 mm hg did not result in further CI increase and was followed by substantial CVP increase (from  $13.7 \pm 0.23$  to  $16.2 \pm 0.24$  mm hg;  $p < 0.001$ ). On the background of treatment LV size increased (from  $52.3 \pm 0.57$  to  $54.4 \pm 0.60$  mm increased;  $p < 0.05$ ) and fraction output also increased (from  $37.5 \pm 0.87$  to  $41.9 \pm 0.99$  %;  $p < 0.05$ ) in the absence of significant dynamics on the right cardiac chambers.

The obtained data show expediency of preload increase on the right ventricle for ARVI treatment. Fluid should be introduced together with inotropic maintaining drug therapy. Target JPAP in IRVI treatment is 18 mm hg at which FV volume LV increases thus showing the improvement of its filling. Fluid infusion is not expedient at CVP increase higher than that of JPAP. In this case final increase of diastolic pressure in LV is leveled by higher rates of RV filling pressure and no increase LV filling is observed.

**К e y w o r d s:** right ventricle myocardium infarction; acute right ventricle insufficiency; treatment; right ventricle preload increase.

Для определения оптимальных критериев инфузионной терапии в исследование были включены 42 пациента с ИМ нижней локализации и ИМПЖ, осложненного ОПЖН. Всем больным назначали добутамин и проводили внутривенное введение реополиглюкина (300 мл/час) под контролем давления в легочной артерии (ДЛА), давления закли-

нивания легочной артерии (ДЗЛА), центрального венозного давления (ЦВД). Для оценки перфузии определяли сердечный индекс (СИ) методом термоделиции. Эхокардиографическое исследование выполняли до лечения и при оптимальных значениях ДЗЛА.

Установлено, что у больных с ОПЖН при исходно низких цифрах ДЛА и ДЗЛА ( $16,2 \pm 0,21$  и

7,0 ± 0,18 мм рт. ст.) повышено ЦВД (11,2 ± 0,25 мм рт. ст.). На фоне введения реополиглюкина СИ возрастал с 1,82 ± 0,03 до 2,51 ± 0,04 л/мин/м<sup>2</sup> (p < 0,001) при ДЗЛА 18 мм рт. ст. Выраженного подъема ЦВД при этом не происходило. Дальнейшее введение жидкости с повышением ДЗЛА до 20 мм рт. ст. не приводило к дальнейшему увеличению СИ и сопровождалось значительным повышением ЦВД (с 13,7 ± 0,23 до 16,2 ± 0,24 мм рт. ст.; p < 0,001). На фоне лечения увеличивался размер ЛЖ (с 52,3 ± 0,57 до 54,4 ± 0,60 мм; p < 0,05) и возрастала его фракция выброса (с 37,5 ± 0,87 до 41,9 ± 0,99%; p < 0,05) при отсутствии существенной динамики со стороны правых камер сердца.

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности повышения преднагрузки на правый желудочек для лечения ОПЖН. Жидкость следует вводить параллельно с лечением препаратами инотропной поддержки. Целевым ДЗЛА в лечении ОПЖН является 18 мм рт. ст., при котором повышается объем и ФВ ЛЖ, что свидетельствует об улучшении его наполнения. Инфузия жидкости не целесообразна при приросте ЦВД больше, чем прирост ДЗЛА. В этом случае повышение конечного диастолического давления ЛЖ нивелируется более высокими темпами увеличения давления наполнения ПЖ, и увеличения наполнения ЛЖ не происходит.

Инфаркт миокарда правого желудочка (ИМПЖ) осложняет течение нижних инфарктов миокарда (ИМ) в 30–50% случаев. При обширном поражении правого желудочка (ПЖ) снижается его сократимость и развивается острая правожелудочковая недостаточность (ОПЖН), характерной чертой которой является гиповолемию малого круга кровообращения [1–4].

Лечение ОПЖН направлено на увеличение возврата крови к левым камерам сердца. С одной стороны – это повышение сократимости ПЖ, с другой – увеличение преднагрузки на правый желудочек. Повышение сократимости достигается применением инотропных препаратов, повышение преднагрузки – инфузией плазмозаменителей для повышения возврата крови к ПЖ и, как следствие, увеличения выброса крови в легочную артерию [3, 5]. Если режимы дозирования инотропных препаратов хорошо известны, то четких рекомендаций по объему вливаемой жидкости при ОПЖН в литературе нет.

**Ц е л ь и с с л е д о в а н и я .** Выработать оптимальные значения давления заклинивания легочной артерии, к которым необходимо стремиться при проведении инфузионной терапии под контролем параметров центральной гемодинамики, а также сопоставить объем инфузии с оптимальными значениями ДЗЛА.

**М а т е р и а л и м е т о д ы и с с л е д о в а н и я .** В исследование были включены 42 пациента (27 мужчин и 15 женщин) с ИМ нижней стенки ЛЖ и ИМПЖ, осложненного ОПЖН. Все больные поступали в отделение реанимации и интенсивной терапии в

первые 24 часа от начала заболевания. Средний возраст больных составил 68,1 ± 1,2 лет.

К признакам острой правожелудочковой недостаточности относили артериальную гипотензию с систолическим артериальным давлением (АД) менее 90 мм рт. ст., сопровождающуюся признаками застоя в большом круге кровообращения (увеличение печени, набухание шейных вен) при отсутствии застойных явлений в легких на фоне признаков ИМПЖ (элевация сегмента ST на электрокардиограмме в отведениях V3R и V4R, нарушения кинетики миокарда правого желудочка). В течение всего исследования у больных инвазивным способом мониторируют давление в легочной артерии (ДЛА), давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) и центральное венозное давление (ЦВД). Для определения перфузии органов и тканей методом термодилуции определяли сердечный индекс.

Клинически у больных оценивали частоту дыхания, частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое АД, диастолическое АД.

Кроме стандартной антитромботической терапии острого коронарного синдрома со стойкой элевацией сегмента ST и оксигенотерапии, всем больным назначали лечение добутамином в дозе от 2,5 до 10 мкг/кг/мин и проводили инфузионную терапию. Для инфузии использовали реополиглюкин. Препарат вводили внутривенно через кубитальную или подключичную вены с помощью перистальтической инфузионной помпы со скоростью 300 мл/час. СИ и ЦВД определяли исходно, при достижении ДЗЛА в 14 мм рт. ст. и при его увеличении во время введения полиглюкина на каждые 2 мм рт. ст. Инфузию прекращали либо по достижении сердечного индекса 3,0 л/мин/м<sup>2</sup>, либо до появления признаков нецелесообразности дальнейшего введения препарата (отсутствие прироста СИ при повышении ДЗЛА). Показанием к прекращению введения реополиглюкина также считали повышение ДЗЛА до 22 мм рт. ст. В качестве основной шкалы, по которой проводили оценку введения жидкости, выбрали ДЗЛА вследствие эквивалентности значений ДЗЛА и конечного диастолического давления левого желудочка (КДДЛЖ).

Исходно при поступлении и по достижении оптимальных объемов вливаемой жидкости выполняли эхокардиографию. Глобальную сократимость миокарда ЛЖ оценивали по фракции выброса (ФВ). Фракцию выброса определяли в двухмерном режиме методом Симпсона. Размеры левых камер определяли измерением передне-заднего размера левого желудочка в диастолу (ЛЖд) в М-режиме из парастерального сечения по продольной оси и поперечного систолического размера левого предсердия (ЛПс) в том же сечении на уровне аорты.

Поперечный размер правого желудочка в диастолу (ПЖд) измеряли в В-режиме из четырехкамерного сечения и в М-режиме из продольного сечения на уровне хорд митрального клапана. Поперечный сис-



толический размер правого предсердия (ППс) измеряли в В-режиме из четырехкамерного сечения.

Для статистической обработки данных исследования рассчитывали средние величины (М) и стандартную ошибку средних (m). Сравнение средних величин проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Сравнительный анализ частоты появления признаков проводили методом  $\chi$ -квадрат.

**Результаты исследования и их обсуждение.** При поступлении у всех больных наблюдали низкие показатели ДЛА и ДЗЛА, средние значения которых составили  $16,2 \pm 0,21$  и  $7,0 \pm 0,18$  мм рт. ст. соответственно. Одновременно со снижением давления в легочной артерии определяли повышение ЦВД в среднем до  $11,2 \pm 0,25$  мм рт. ст. Исходные значения сердечного индекса свидетельствовали о снижении перфузии органов и тканей и составили в среднем  $1,82 \pm 0,03$  л/мин/м<sup>2</sup>.

Динамика изменения показателей СИ и ЦВД исходно и при введении жидкости до достижения ДЗЛА в 14, 16, 18 и 20 мм рт. ст. представлена на рисунках 1 и 2. После начала терапии добутамином и внутривенного введения реополиглюкина при увеличении ДЗЛА до верхней границы нормальных значений (14 мм рт. ст.) наблюдали повышение сердечного индекса в среднем с исходных  $1,82 \pm 0,03$  до  $2,02 \pm 0,03$  л/мин/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). При этом значительного повышения ЦВД не происходило. Показатели ЦВД при ДЗЛА в 14 мм рт. ст. в среднем были равны  $12,0 \pm 0,23$  мм рт. ст. при исходных  $11,2 \pm 0,25$  ( $p > 0,05$ ). Дальнейшее введение реополиглюкина до достижения ДЛА 16 мм рт. ст. при неизменной оптимальной дозе добутина не приводило к значительному повышению СИ. У больных с ОПЖН в среднем СИ при достижении ДЗЛА 16 мм рт. ст. составил  $2,09 \pm 0,03$  л/мин/м<sup>2</sup>. При отсутствии динамики СИ при ДЗЛА 16 мм рт. ст. достоверное повышение ЦВД в среднем составило до  $12,8 \pm 0,26$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). Значительный прирост сердечного индекса зарегистрирован при ДЗЛА 18 мм рт. ст. Его средние значения при этом составили  $2,51 \pm 0,04$  л/мин/м<sup>2</sup> против  $2,09 \pm 0,03$  при 16 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). Среднее ЦВД при этом достоверно не повысилось и было равно в среднем  $13,7 \pm 0,23$  мм рт. ст. ( $p > 0,05$ ). Дальнейшее введение реополиглюкина до достижения ДЗЛА в 20 мм рт. ст. не привело к дальнейшему повышению СИ, более того: наблюдалась тенденция к его снижению. Его показатели при ДЗЛА, равном 20 мм рт. ст., составили в среднем  $2,39 \pm 0,05$  л/мин/м<sup>2</sup>. ЦВД, наоборот, значительно возрастало с  $13,7 \pm 0,23$  до  $16,2 \pm 0,24$  мм рт. ст. На этом введение препарата прекращали ввиду нецелесообразности дальнейшего повышения ДЗЛА. Соответственно возрастанию ДЗЛА повышалось и ДЛА. Если до лечения ДЛА в среднем было низким и составляло  $16,2 \pm 0,21$  мм рт. ст., то при значениях ДЗЛА в 18 мм рт. ст. оно поднималось до  $34,8 \pm 0,66$  мм рт. ст. (рис. 1, 2).

Объем вливаемой жидкости для достижения ДЗЛА 18 мм рт. ст. у больных с ОПЖН был разным с ко-

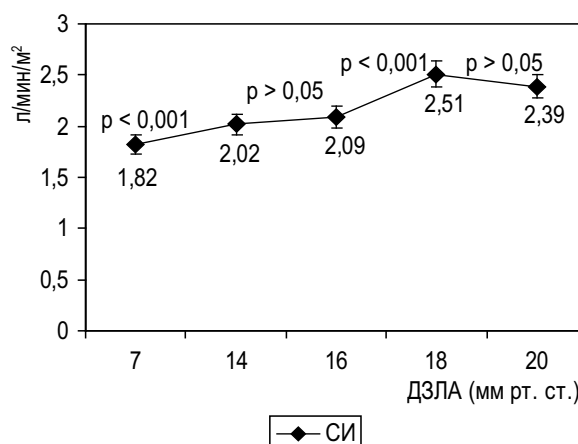


Рис. 1. Динамика СИ в зависимости от показателей ДЗЛА

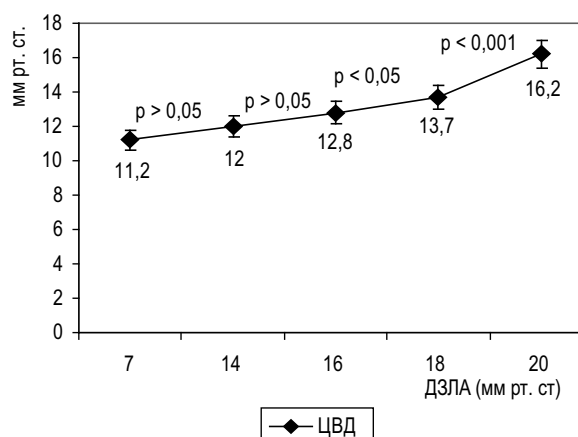


Рис. 2. Динамика ЦВД в зависимости от показателей ДЗЛА

лебаниями от 1100 до 2550 мл. В среднем его значения составили  $1758 \pm 57$  мл.

Анализ данных эхокардиографии у пациентов с ИМПЖ и ОПЖН исходно выявил снижение сократительной способности миокарда левого желудочка и расширение правых камер сердца (табл. 1). В динамике определяли увеличение размера левого желудочка и повышение его сократительной способности. Передне-задний размер ЛЖ при ДЗЛА в 18 мм рт. ст. в среднем возрастал с  $52,3 \pm 0,57$  до  $54,4 \pm 0,60$  мм ( $p < 0,05$ ). Увеличение размера ЛЖ сопровождалось повышением его глобальной сократимости. ФВ левого желудочка при ДЗЛА в 18 мм рт. ст. в среднем составила  $41,9 \pm 0,99\%$ , тогда как исходные значения показателя в среднем были равны  $37,5 \pm 0,87\%$  ( $p < 0,01$ ). Также происходило увеличение размера ЛП с исходных  $40,8 \pm 0,42$  до  $42,5$  мм при ДЗЛА, равном 18 мм рт. ст. Существенной динамики со стороны правых камер сердца не было (табл. 1). При ДЛА 18 мм рт. ст. достоверным было только уменьшение поперечного размера ПЖ при его измерении в М-режиме ( $27,3 \pm 0,50$  и  $25,7 \pm 0,36$  мм исходно и при ДЗЛА 18 мм рт. ст. соответственно;  $p < 0,05$ ). Однако достоверных изменений размеров ПЖ, измеряемых в В-режиме не происходи-

Таблица 1  
Динамика данных эхокардиографии

Показатель	Исходно	При ДЗЛА 18 мм рт. ст.
ЛЖд, мм	52,3 ± 0,57	54,4 ± 0,60*
ЛПс, мм	40,8 ± 0,42	42,5 ± 0,50*
ФВ (Симпсон), %	37,5 ± 0,87	41,9 ± 0,99**
ПЖд (М), мм	27,3 ± 0,50	25,8 ± 0,36*
ПЖд (В), мм	43,5 ± 0,59	41,4 ± 0,61
ППс, мм	45,7 ± 0,58	45,9 ± 0,66

Примечание. \* – ( $p < 0,05$ ) и \*\* – ( $p < 0,01$ ) между исходными показателями и при достижении ДЗЛА 18 мм рт. ст.

ло (табл. 1). При визуализации межжелудочковой перегородки (МЖП) у 37 больных (88%) определяли ее прогиб в диастолу в сторону левого желудочка, что свидетельствовало о более высоком давлении в диастолу в ПЖ, чем в ЛЖ.

Из данных объективного обследования у больных с ИМ обоих желудочков, осложненным ОПЖН, на фоне лечения отмечали повышение артериального давления и увеличение ЧСС. При ДЗЛА в 18 мм рт. ст. показатели систолического АД достигали средних величин, равных  $103,5 \pm 1,9$  мм рт. ст. при исходных  $76,7 \pm 1,6$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). Частота сердечных сокращений возрастала в среднем с  $56,1 \pm 2,0$  до  $70,8 \pm 1,6$  в 1 мин ( $p < 0,001$ ). Частота дыхания в динамике существенно не изменялась и составила до и на фоне лечения  $16,1 \pm 0,17$  и  $16,8 \pm 1,21$  в мин соответственно ( $p > 0,05$ ). Объективно при аускультации больных на фоне ДЗЛА 18 мм рт. ст. влажные хрипы в нижних отделах легких появлялись только у 2 больных (5%), тогда как при достижении ДЗЛА 20 мм рт. ст. появление застойных хрипов в нижних отделах легких выявлено у 8 пациентов (19%),  $p < 0,05$ .

Известно, что основной причиной малого выброса при ОПЖН является низкий возврат крови к левым камерам сердца вследствие систолической слабости правого желудочка [1, 2, 3, 6]. При этом развивается гиповолемия малого круга кровообращения со снижением ДЛА и ДЗЛА, что вызывает уменьшение возврата крови к левым камерам сердца. В результате снижения преднагрузки на ЛЖ уменьшается его наполнение и конечное диастолическое давление. Как следствие, снижается ударный объем. Уменьшение выброса правого желудочка приводит к увеличению остаточного объема крови в правом желудочке и повышению конечного диастолического давления ПЖ (КДДПЖ) с ретроградным повышением давления в правом предсердии и ЦВД. Еще одним фактором, препятствующим наполнению крови, является напряжение перикарда. Камеры сердца находятся в замкнутом объеме, ограниченном перикардом. При повышении объема ПЖ с повышением в нем диастолического давления выше, чем в левом желудочке, последний уменьшает свой конечный диастолический объем под давлением ПЖ [3, 7, 8]. Это приводит к появлению до-

полнительного препятствия к наполнению ЛЖ, что еще более уменьшает сердечный выброс.

Наше исследование показало, что у больных с ИМ обоих желудочков необходимо учитывать систолическую функцию ЛЖ и ЧСС. ФВ ЛЖ у больных с ОПЖН была снижена ( $37,5 \pm 0,87\%$ ). В условиях нормального возврата крови к сердцу снижение ФВ ЛЖ приводит к увеличению его конечного диастолического давления и объема. В результате реализации закона Франка-Старлинга при увеличении растяжения миокарда повышается сократимость и увеличивается выброс. При недостаточном наполнении ЛЖ этот компенсаторный механизм не работает, что еще более уменьшает сердечный выброс. Низкие показатели ФВ ЛЖ у больных с ИМ нижней стенки ЛЖ и ИМПЖ, вероятно, обусловлены проксимальной окклюзией правой коронарной артерии, являющейся причиной этого заболевания. Наблюдавшаяся у большинства больных брадикардия позволяла предположить наличие острой ишемической дисфункции синусового узла при окклюзии ПКА выше отхождения его артерии. Отсутствие компенсаторной тахикардии, в свою очередь, не позволяло поддерживать перфузию органов и тканей при снижении выброса крови из ЛЖ в аорту.

Принципы лечения ОПЖН при инфаркте обоих желудочков состоят из 5 основных пунктов: 1 – восстановление коронарного кровотока и увеличение доставки кислорода к ишемизированным и поврежденным участкам миокарда; 2 – антитромботическая терапия; 3 – лечение инотропными препаратами; 4 – повышение возврата крови к правым камерам сердца путем введения жидкости; 5 – баллонная контрпульсация в аорте или легочной артерии [2, 3, 9–11]. Если вопросы реваскуляризации, антитромботической терапии и инотропной поддержки изучены достаточно, то по повышению преднагрузки на правый желудочек единого мнения нет. Одни авторы считают целесообразным инфузию жидкости [3, 12–14], но с ограничением показаний к введению при ЦВД выше 16 мм рт. ст. Другие считают, что данная методика не увеличивает сердечного индекса и не показана при лечении ОПЖН [15, 16].

Наше исследование показало, что увеличение преднагрузки на правый желудочек оказывает положительный эффект при лечении ОПЖН на фоне ИМПЖ, но введение жидкости должно происходить под мониторингом гемодинамики до оптимальных показаний ДЗЛА и СИ. Установлено, что оптимальным является введение жидкости до достижения ДЗЛА 18 мм рт. ст. При достижении этих цифр ДЗЛА на фоне возрастания СИ не происходило значительного увеличения ЦВД при повышении КДДЛЖ, показатели которого в данном случае примерно равны цифрам ДЗЛА. Это свидетельствовало об уравнивании конечных диастолических давлений в правом и левом желудочках, а затем и повышении давления наполнения в ЛЖ выше, чем в ПЖ. Об этом свидетельствовало исчезновение парадоксального движения МЖП на фоне терапии. Также на фоне введения полиглюкина наблюдали увеличение конеч-

ного диастолического размера ЛЖ, что являлось результатом улучшения его наполнения. Возрастание преднагрузки ЛЖ вместе с увеличением ФВ и ЧСС повышало СИ до значений, соответствующих нижней границе нормы ( $2,5 \text{ л/мин/м}^2$ ).

Следует отметить, что объем вливаемой внутривенно жидкости для достижения ДЗЛА 18 мм рт. ст. у разных больных колебался в широких пределах (от 1100 до 2550 мл). Вероятно, количество необходимой жидкости зависит от возможностей венозного депо каждого конкретного больного, поэтому в лечении ОПЖН при ИМПЖ следует ориентироваться не на объемы вливаемой жидкости, а на показатели центральной гемодинамики пациентов.

Продолжение введения полиглюкина после достижения цифр ДЗЛА 18 мм рт. ст. не приводило к повышению СИ. Более того, дальнейшее введение жидкости сопровождалось интенсивным возрастанием ЦВД, а, следовательно, и повышением давления наполнения ПЖ при низких темпах подъема КДДЛЖ. Более интенсивный прирост давления наполнения в ПЖ препятствовал наполнению ЛЖ, что в итоге препятствовало повышению ударного объема левого желудочка, даже с тенденцией к его уменьшению. Кроме резкого повышения ЦВД, продолжение инфузионной терапии до повышения ДЗЛА на уровень 20 мм рт. ст. приводило к частому появлению застойных хрипов в легких (у 8 больных). Таким образом, 18 мм рт. ст. является оптимальными цифрами ДЗЛА при инфузионной терапии для лечения ОПЖН при ИМПЖ. Интенсивный рост показателей ЦВД также может являться лимитирующим фактором внутривенного введения жидкости. Темпы повышения ЦВД, равные или превышающие темпы повышения ДЗЛА, являются показанием для остановки инфузии жидкости даже при ДЗЛА ниже 18 мм рт. ст. Ведь в этом случае повышение давления наполнения ЛЖ будет противостоять повышению КДДПЖ и наполнение ЛЖ не улучшится, а может даже ухудшиться, что может привести к уменьшению выброса крови в аорту.

Повышение преднагрузки на ПЖ должно сочетаться с терапией инотропными препаратами. Введение больших объемов плазмозаменителей без повышения контрактильности ПЖ может привести к выраженному повышению давления в ПЖ без значимого увеличения выброса в ЛА, а, следовательно, и без улучшения или даже с ухудшением наполнения ЛЖ. Ударный объем последнего при этом может даже уменьшиться, что и получили Ferrario M. et al. (1994) в своем исследовании при сравнении эффективности инфузионной терапии без инотропной поддержки и добутамина у больных с ОПЖН [15].

#### В ы ы о д ы

1. Причинами гемодинамических нарушений при ИМ нижней стенки ЛЖ и ИМПЖ являются не только систолическая слабость ПЖ и снижение преднагрузки на левые камеры, но и снижение сократительной способности левого желудочка.

2. Внутривенное введение жидкости оказывает положительный эффект при лечении ОПЖН у больных с ИМПЖ и должно сочетаться с назначением препаратов инотропной поддержки.

3. 18 мм рт. ст. являются целевыми значениями ДЗЛА при проведении инфузионной терапии.

4. Если темпы прироста ЦВД превышают прирост ДЗЛА, даже если ДЗЛА не достигло 18 мм рт. ст., то улучшения наполнения левого желудочка не происходит и введение жидкости следует остановить.

#### Список литературы

1. Ганелина И.Е. Атеросклероз коронарных артерий и ишемическая болезни сердца / И.Е. Ганелина. – СПб.: «Наука», 2004. – 260 с.
2. Денисенко Б.А. Инфаркт миокарда правого и левого желудочков / Б.А. Денисенко, Г.А. Гольдберг, Ю.П. Дробышев. – Новосибирск, 1987. – 225 с.
3. Диагностика и лечение инфаркта правого желудочка / Г.А. Газарян, И.В. Захаров, Д.А. Чепкий, Н.М. Бикбова // Клиническая медицина. – 2007. – Т. 85. – № 6. – С. 67–70.
4. Показатели центральной гемодинамики у больных инфарктом миокарда обоих желудочков / А.В. Соплевинов [и др.] // Южно-Российский медицинский журнал. – 2000. – № 5–6. – С. 34–37.
5. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. – 3-е изд., перераб. и доп. / А.Л. Сыркин. – М.: Мед. информ. агентство, 2003. – 466 с.
6. Comparative effects of volume loading, dobutamine, and nitroprusside in patients with predominant right ventricular infarction. / L.J. Dell'Italia, M.R. Starling, R. Blumhardt [et al.] // Circulation. – 1985. – Vol. 72. – P. 1327–1335.
7. Determinants of hemodynamic compromise with severe right ventricular infarction / J.A. Goldstein, B. Barzilai, T.L. Rosamond [et al.] // Circulation. – 1990. – Vol. 82. – P. 359–368.
8. Gandy W.E. Recognition and treatment of right ventricular myocardial infarction / W.E. Gandy // EMS Magazine. – 2008. – Vol. 37. – № 3. – P. 69–73.
9. Goldstein J.A. Pathophysiology and management of right heart ischemia / J.A. Goldstein // J Am Coll Cardiol. – 2002. – Vol. 40. – P. 841–853.
10. Goldstein J.A. Right versus left ventricular shock. A tale of two ventricles / J.A. Goldstein // J Am Coll Cardiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 1280–1282.
11. Hemodynamics of volume loading compared with dobutamine in severe right ventricular infarction / M. Ferrario, A. Poli, M. Previtali, L. Lanzarini // Am J Cardiol. – 1994. – Vol. 74. – № 4. – P. 329–333.
12. Initial report of percutaneous right ventricular assist for right ventricular shock secondary to right ventricular infarction. / G.M. Giesler, J.S. Gomez, G. Letsou [et al.] // Catheter Cardiovasc Interv. – 2006. – Vol. 68. – № 2. – P. 263–266.
13. Piazza G. The acutely decompensated right ventricle: pathways for diagnosis and management / G. Piazza, S.Z. Goldhaber // Chest. – 2005. – Vol. 28. – № 3. – P. 1836–1852.
14. Romand J.A. Acute right ventricular failure, pathophysiology and treatment / J.A. Romand, F.A. Donald, P.M. Suter // Monaldi Arch Chest Dis. – 1995. – Vol. 50. – № 2. – P. 129–133.
15. Siniorakis E.E. Volume loading in predominant right ventricular infarction: bedside haemodynamics using rapid response thermistors / E.E. Siniorakis, N.I. Nikolaou, C.D. Sarantopoulos // European Heart Journal. – 1994. – Vol. 15. – № 10. – P. 1340–1347.
16. Wellens H.J. J. Right ventricular infarction / H.J. J. Wellens // N Engl J Med. – 1993. – Vol. 328. – № 8. – P. 1036–1038.

## Сведения об авторах:

Сайганов Сергей Анатольевич – доцент кафедры кардиологии им. М.С. Кушаковского Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. Эл. адрес: Sergey.Sayganov@spbmapo.ru; ssayganov@peterstar.ru

Хурцилава Отари Гивиевич – доктор медицинских наук, профессор, ректор Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.

## Information about the authors:

Sayganov Sergey Anatolievich – Assistant Professor of M.S.Kushakovsky Cardiology department of the St.-Petersburg Medical Academy for Post-Diploma Training of the Federal Agency on Public Health Services and Social Development. Tel.: 8(921) 948-40-93. E-mail: Sergey.Sayganov@spbmapo.ru; ssayganov@peterstar.ru

Hurtsilava Otari Givievich – M.D., Professor, Rector of the St.-Petersburg Medical Academy for Post-Diploma Training of the Federal Agency on Public Health Services and Social Development.

УДК 616.62-003.7-089:[616.69:616.153.49]-085.357

© П.И. Шустер, О.Н. Целебровская, Ф.А. Сагидуллин, 2010  
© P.I. Shuster, O.N. Tselebrovskaya, F.A. Sagidullin, 2010

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АНДРОГЕННОЙ ТЕРАПИИ ГИПОГОНАДИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ И РАДИКАЛЬНО УСТРАНЕННЫМ УРОЛИТИАЗОМ

П.И. Шустер<sup>1</sup>, О.Н. Целебровская<sup>2</sup>, Ф.А. Сагидуллин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Омская государственная медицинская академия Росздрава, г. Омск, Россия

<sup>2</sup>Башкирский государственный медицинский университет Росздрава, г. Уфа, Россия

Шустер П.И.<sup>1</sup>, Целебровская О.Н.<sup>2</sup>, Сагидуллин Ф.А.<sup>2</sup> Эффективность и безопасность андрогенной терапии гипогонадизма у пациентов с гиперурикемией и радикально устраненным уролитиазом // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 95–98.

<sup>1</sup>Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия Росздрава», (ГОУ ВПО Омская ГМА Росздрава), Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12, тел. 8 (381) - 223-32-89.

<sup>2</sup>Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», Россия, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, тел/факс: 8 (347) 272-37-51, e-mail: info@bgmy.ru

**Резюме:** Результаты исследования мужчин с устраненным уролитиазом, гипогонадизмом и синдромом Леша-Нихона показали, что андрогенная терапия, направленная на устранение гипогонадизма, улучшает не только общее состояние и половую функцию пациентов, но и предупреждает проявления синдрома и развитие мочекаменной болезни.

**Ключевые слова:** гипогонадизм; уролитиаз; мочекаменная болезнь.

Shuster P.I.<sup>1</sup>, Tselebrovskaya O.N.<sup>2</sup>, Sagidullin F.A.<sup>2</sup> Hypogonadism androgen therapy efficacy and safety in patients with hyperuricemia and radically eliminated urolithiasis // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 95–98.

<sup>1</sup>State Educational Establishment of Higher Professional Training «Omsk State Medical academy of the Federal Agency for Public Health and Social Development of the Russian Federation», 644099, Omsk, Lenina str., 12, tel.: 8(381) 223-32-89.

<sup>2</sup>State Educational Institution of the Higher Professional Education «Bashkir State Medical University», 450000, Ufa, Lenina str., 3, tel/fax: 8(347) 272-37-51, e-mail: info@bgmy.ru

**Summary:** As a result of research it has been revealed that androgenic therapy of elimination hypogonadism, improves not only the general condition and the sexual status of patients, but also reduces Lesch-Nyhan syndrome that is preventive maintenance urate urolithiasis.

**Keywords:** hypogonadism; urolithiasis.

**М**очекаменная болезнь (уролитиаз) – одно из наиболее распространенных хронических полиэтиологических заболеваний, встречающихся не менее чем у 3% населения. Больные уролитиазом составляют 30–40% всего контингента урологических стационаров. В настоящее время достаточно хорошо разработаны методы удаления образовавшихся камней при уролитиазе [2]. Однако выявление в каждом конкретном случае этиологического фактора камнеобразования, проведение этиотропной терапии и, следовательно, профилактики рецидива уроли-

тиаза требует дальнейших разработок [1]. Одним из этиологических факторов развития мочекаменной болезни у мужчин является гипогонадизм (дефицит тестостерона), который приводит к нарушениям минерального обмена с выраженным повышением риска возникновения уратного уролитиаза [3, 4].

**Цель исследования.** Оценка эффективности и безопасности андрогенной терапии в плане коррекции гипогонадизма и гиперурикемии у мужчин с радикально устраненным уролитиазом.

**Материал и методы исследования.** В проспективное когортное исследование с группой сравнения были включены пациенты, наблюдавшиеся в урологической клинике ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Росздрава» на базе урологического отделения Омской областной клинической больницы. Методом «случай-контроль» были сформированы: основная группа – пациенты с радикально излеченным уrolитиазом, гипогонадизмом и гиперурикемией, находящиеся на андрогенной терапии (12 человек); группа сравнения – пациенты с радикально излеченным уrolитиазом, гипогонадизмом и гиперурикемией, не получающие андрогенную терапию (13 человек). В процессе исследования проводилось анкетирование пациентов с помощью опросника Aging Male Symptoms (AMS) по Heinemann с оценочной шкалой и Международного Индекса Эректильной Функции (МИЭФ-5). При обследовании пациентов оценивались: индекс массы тела, данные общего анализа крови (гемоглобин, гематокрит), уровни мочевого кислоты, общего тестостерона и общего простат-специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови. Показатели клинического анализа крови (гемоглобин, гематокрит) определялись на гематологическом анализаторе Beckman coulter «HMX» (Германия). Концентрация мочевого кислоты сыворотки крови (норма 295–383 пмоль/л) исследовалась на автоматическом биохимическом анализаторе Automatic Analyzer 912 BOEHRINGER MANNHEIM («Hitachi», Япония) с использованием стандартных наборов фирмы «Roche» (Германия). Уровень тестостерона (норма 11,0–33,3 нмоль/л) изучался на автоматическом хемилюминесцентном анализаторе «Vitros Eci» («Johnson and Johnson», Великобритания) методом усиленной хемилюминесценции, а уровень общего ПСА (норма 0–4,0 нг/мл) определялся с помощью автоматической системы «Architect» («Abbott», США) методом хемилюминес-

ценции. Кровь для исследования забиралась в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время натощак из локтевой вены.

После исключения противопоказаний (рака предстательной железы, выраженного повышения гемоглобина и/или гематокрита) пациентам основной группы назначалась одна из лекарственных форм тестостерона сроком не менее чем на 6 месяцев: Андригель («Solvay Pharma», Нидерланды) – 5 г геля (50 мг тестостерона) наружно, ежедневно; Небидо («Bayer Schering Pharma», Германия) – 4 мл внутримышечно (1000 мг тестостерона) 1 раз в 3 месяца; Сустанон-250 («Organon», Нидерланды) – 1 мл внутримышечно (250 мг эфиров тестостерона) 1 раз в 3 недели; Омнадрен-250 («Polfa», Польша) – 1 мл внутримышечно (250 мг эфиров тестостерона) 1 раз в 4 недели. Обследование пациентов проводилось дважды: до и на фоне андрогенной терапии.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc., США, версия 6.0) [5]. Сравнение несвязанных групп по количественным признакам осуществлялось с использованием U-критерия Манна-Уитни, а связанных – с использованием теста Вилкоксона. Сравнение несвязанных групп по качественным признакам проводилось с помощью двухстороннего точного критерия Фишера, а связанных – с помощью критерия МакНемара. Статистически значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Пациенты основной группы и группы сравнения на момент начала исследования были сопоставимы по всем исследуемым показателям (табл. 1), статистически значимо не отличались по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), степени выраженности симптомов гипогонадизма (баллы AMS) и нарушения эректильной функции, уровням тестостерона и мочевого кислоты.

Таблица 1

Обследование пациентов перед началом андрогенной терапии

Исследуемые показатели	Основная группа (n = 12)	Группа сравнения (n = 13)	p
Возраст, лет	50 [43; 55]	52 [51; 60]	0,07
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29 [27; 31]	28 [28; 31]	0,98
Балл опросника AMS	41 [37; 55]	49 [48; 56]	0,28
Балл ЭД по МИЭФ-5	14 [12; 15]	14 [11; 15]	0,85
Общий тестостерон, нмоль/л	7,65 [4,71; 9,95]	8,0 [6,37; 9,84]	0,41
Мочевая кислота, пмоль/л	668 [517; 854]	598 [453; 842]	0,59

**Примечание.** p – достоверность по U-критерию Манна-Уитни

Поскольку в основную группу и группу сравнения были включены пациенты с манифестным гипогонадизмом, распространенность эректильной дисфункции (ЭД) как в основной группе, так и в группе сравнения составила 100%. Распределенность форм ЭД

по степени выраженности у мужчин основной группы и группы сравнения представлена на рисунке 1.

Распределенность симптомов гипогонадизма по степени выраженности у мужчин основной группы и группы сравнения представлена на рисунке 2.

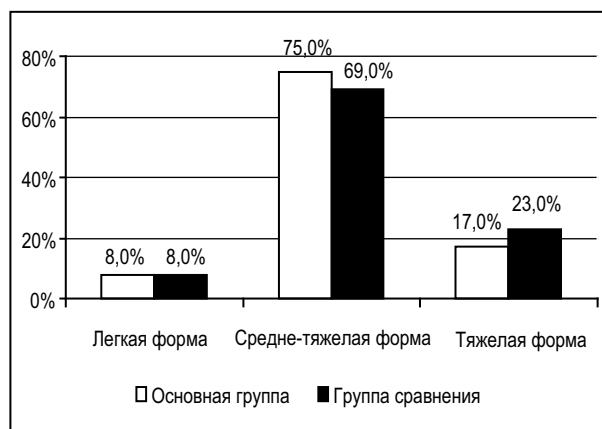


Рис. 1. Распространенность форм ЭД по степени выраженности у наблюдаемых мужчин

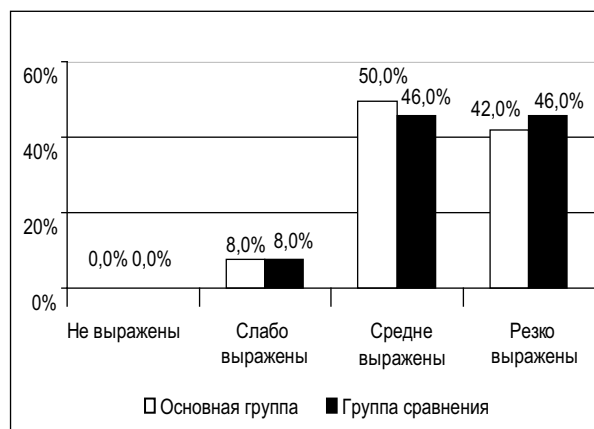


Рис. 2. Распространенность симптомов гипогонадизма по степени выраженности у пациентов-мужчин

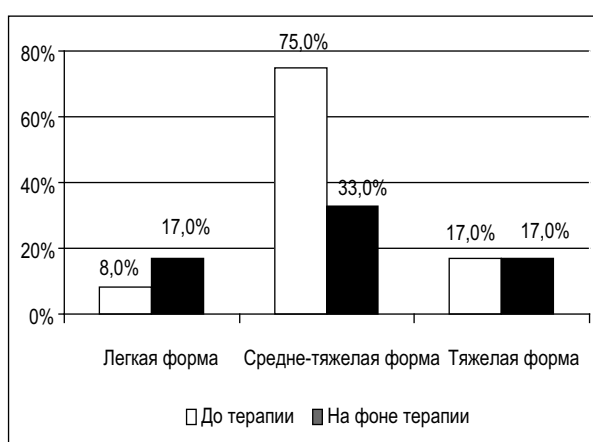


Рис. 3. Распространенность форм ЭД по степени выраженности у мужчин основной группы на фоне терапии андрогенами

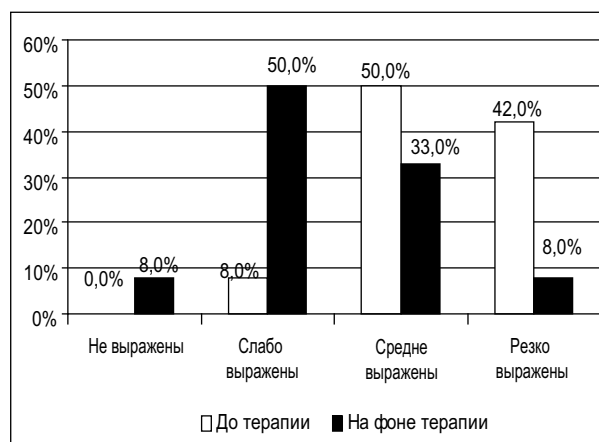


Рис. 4. Распространенность симптомов гипогонадизма по степени выраженности у мужчин основной группы в процессе андрогенной терапии

Таблица 2

Обследование пациентов с гиперурикемией в динамике наблюдения, получавшие андрогенную терапию

Показатели	Основная группа			Группа сравнения		
	До терапии	На фоне андрогенной терапии	P	Начало наблюдения	Конец наблюдения	P
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29[27; 31]	27[26; 29]	0,005	29[27; 31]	30[28; 32]	0,1
AMS, баллы	41[37; 55]	34[30; 44]	0,002	41[37; 55]	51[49; 55]	0,32
ЭД по МИЭФ-5, баллы	14[12; 15]	15[12; 22]	0,018	14[12; 15]	13[11; 14]	0,09
Тестостерон, нмоль/л	7,65[4,71; 9,95]	15,07[13,93; 16,26]	0,002	7,65[4,71; 9,95]	8,28[6,32; 9,42]	0,89
Мочевая кислота, пмоль/л	668[517; 854]	526[392; 728]	0,003	598[453; 842]	672[411; 876]	0,60

Примечание. \* – достоверность по U-критерию Манна-Уитни

Андрогенная терапия у пациентов основной группы приводила к нормализации уровня тестостерона, статистически значимому уменьшению массы тела и симптомов гипогонадизма, улучшению эректильной функции (табл. 2), вплоть до полного устранения эректильной дисфункции у 4 (33,3%) пациентов.

Наиболее существенное воздействие лечение андрогенными препаратами оказывало на пациентов с легкой и среднетяжелой формами эректильной дисфункции (рис. 3).

Андрогенная терапия способствовала существенному снижению и степени выраженности симптомов

гипогонадизма по баллам оценочной шкалы опросника Aging Male Symptom (рис. 4).

В группе сравнения не было выявлено аналогичных основной группе изменений на протяжении срока исследования. У всех пациентов группы сравнения сохранялся пониженный уровень тестостерона, статистически значимо увеличилась масса тела. Степень выраженности симптомов гипогонадизма и эректильной дисфункции статистически значимо не изменились. Не изменилась и распространенность эректильной дисфункции.

На фоне терапии андрогенными препаратами у пациентов основной группы снизилась выраженность гиперурикемии. Уровень мочевой кислоты у больных этой группы составил через 6 месяцев лечения 78,7% по отношению к исходному содержанию, в то время как у пациентов группы сравнения он продолжал повышаться, составляя 112,5%.

При лечении андрогенными препаратами каких-либо тяжелых побочных эффектов выявлено не было, лишь три пациента предъявляли жалобы на боли в месте инъекции препарата. Однако, учитывая, что одним из основных факторов андрогенной терапии является онкологическая настороженность со стороны предстательной железы, а также возможное повышение уровней гемоглобина и гематокрита, у пациентов, получавших андрогенную терапию, было проведено сравнение уровней общего простат-специфического антигена, гемоглобина и гематокрита. При этом было выявлено некоторое повышение содержания гемоглобина со 140 (132–147) г/л до 155 (146–159) г/л ( $p = 0,002$ ) и уровня гематокрита с 44 (39–46) до 48

(45–51) –  $p = 0,002$ , при сохранении общего ПСА на том же уровне с 1,4 (1,1–1,7) до андрогенной терапии и 1,4 (1,1–1,6) на его фоне ( $p = 0,47$ ).

**З а к л ю ч е н и е .** Полученные данные свидетельствуют о том, что гипогонадизм может являться этиопатогенетическим фактором развития и рецидивирования уролитиаза у мужчин. Андрогенная терапия, направленная на устранение гипогонадизма, улучшает не только общее состояние и половой статус пациентов, но и уменьшает гиперурикемию. Одним из эффективных методов для профилактики уратного уролитиаза у мужчин с гиперурикемией и гипогонадизмом является проведение патогенетической андрогенной терапии, направленной на устранение гипогонадизма.

#### Список литературы

1. Аляев Ю.Г. Метафилактика мочекаменной болезни / Ю.Г. Аляев, А.В. Амосов, В.С. Саенко. – М., 2007. – 350 с.
2. Лопаткин Н.А. Пятнадцатилетний опыт применения ДЛТ в лечении МКБ / Н.А. Лопаткин, И.К. Дзеранов // Пленум правления Российского общества урологов. Материалы. – М., 2003. – С. 5.
3. Назаров Т.Н. Метаболические нарушения при андрогеном дефиците у мужчин, страдающих уролитиазом / Т.Н. Назаров, В.В. Михайличенко, В.П. Александров // Материалы Российско-Кубинского андрологического Форума. 1–11 апреля 2008. – М., 2008. – С. 103.
4. Пытель Ю.А. Уратный нефролитиаз / Ю.А. Пытель, И.И. Золотарев. – М., 1995. – 176 с.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М., 2002. – 312 с.

#### Сведения об авторах:

Шустер П.И. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии с курсом урологии Омской государственной медицинской академии Росздрава, 644043, г. Омск, ул. Ленина, 12, тел/факс 8 (381) 223-29-54, e-mail: ship-uro@yandex.ru

Целебровская О.Н. – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры биологической и биоорганической химии Башкирского государственного медицинского университета Росздрава, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3, факс. 8 (347) 273-61-71, e-mail: eagletdinov@yandex.ru

Сагидуллин Ф.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологической и биоорганической химии Башкирского государственного медицинского университета Росздрава, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3, тел/факс. 8 (347) 273-61-71, e-mail: eagletdinov@yandex.ru

#### Information about the authors:

Shuster P.I. – Ph.D. (Medicine), senior lecturer of faculty surgery with an urology course, Omsk State Medical Academy, tel. 8(913)972-02-72, e-mail: ship-uro@yandex.ru

Tselebrovskaya O.N. – competitor of a scientific degree of faculty of biological and bioorganic chemistry, Bashkir State Medical University, tel. 8(898)995-50-81, e-mail: eagletdinov@yandex.ru

Sagidullin F.A. – Ph.D. (Medicine), senior lecturer of faculty of biological and bioorganic chemistry, Bashkir State Medical University, tel. 8(347)273-61-71, e-mail: eagletdinov@yandex.ru

УДК 616.89-008.441:612.843.3

© В.А. Ишинова, 2010

© V.A. Ishinova, 2010

## ДИНАМИКА ТАКТИЛЬНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ПСИХОГЕННОЙ БОЛЬЮ В ПРОЦЕССЕ ПСИХИЧЕСКОЙ РЕЛАКСАЦИИ

**В.А. Ишинова***Институт специальной педагогики и психологии, Санкт-Петербург, Россия*

*Ишинова В.А. Динамика тактильной чувствительности у пациентов с психогенной болью в процессе психической релаксации // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 99–102.*

Негосударственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Институт специальной педагогики и психологии» (НОУВПО ИСПИП), Россия, 194356, Санкт-Петербург, ул. Б. Озерная, д. 92 литера А, тел.: 8 (812) 596-24-42. Эл. адрес: vaishinova687@yandex.ru

**Р е з ю м е :** В настоящей работе проведено исследование динамики порогов тактильной чувствительности в процессе психической релаксации при психогенной боли на примере пациентов с тревожно-фобическими расстройствами в сравнении с пациентами, страдающими соматогенной болью и здоровыми лицами. Оценка психофизиологического состояния пациентов обеих групп осуществлялась в начале и в конце курса психологической коррекции. В качестве психорелаксационной методики использовалась эмпатотехника.

**К л ю ч е в ы е с л о в а :** тревожно-фобические расстройства; психогенная боль; соматогенная боль; пороги тактильной чувствительности; фокусированный ультразвук; психическая релаксация; эмпатотехника.

*Ishinova V.A. Dynamics of tactile sensitivity in patients with psychogenic pain in the course of mental relaxation // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 99–102.*

Non-state educational institution of higher vocational level «The Institution of special psychology and pedagogy» (NOY ISPiP), 194356, Saint-Petersburg, B. Ozeranaia, 92 A, phone : 8-(812) 596-24-42, E-mail: vaishinova@yandex.ru

**S u m m a r y :** In the present work there was conducted the research of dynamic of thresholds of tactile sensation during the psychical relaxation with psychogenic pain as exemplified by patients with anxiety phobic diseases versus patients, affected somatogenic pain, and healthy people. Assessment of patients's psychophysiological state of both groups was being carried out in the beginning and at the end of psychological correction course. There was used the empatho-technique as method of psychical relaxation.

**K e y w o r d s :** anxiety phobic diseases, psychogenic pain, somatogenic pain, thresholds of tactile sensation, focused ultrasound, psychical relaxation, empatho-technique.

**Б**оль является одной из самых распространенных и значимых жалоб в клинической практике врача. Проблема ее устранения является важной практической задачей. Для выбора адекватных методов терапии необходимо понимание особенностей патогенеза болевых синдромов, к основным группам которых относят боли соматогенного, нейрогенного и психогенного характера [5, 6, 1, 9]. Наибольший интерес представляет психогенная боль, в механизме развития которой ведущее значение отводится негативным эмоциональным состояниям, которые инициируют боль при отсутствии каких-либо серьезных соматических заболеваний [4, 7, 1]. Поэтому определение ведущего патогенетического механизма, лежащего в основе возникновения болевого синдрома, способствует повышению эффективности оказываемой помощи. С этой целью в настоящей работе изучались изменения тактильной чувствительности у пациентов с психогенной болью на примере тревожно-фобических расстройств (ТФР) в процессе психологической коррекции в сравнении с пациентами, страдающими соматогенной болью. Мы предположили, что пороги тактильной чувствительности зависят от установившейся к моменту исследования остроты восприятия внутренних и внешних раздражителей, которая может изменяться под воздействием стрессовых факторов. Также предполагалось, что неустойчивость процессов возбуждения, связанная с психоэмоциональным напряжением, должна найти отражение

в изменении колебаний порогов тактильной чувствительности в процессе психологической коррекции с применением психической релаксации.

**Ц е л ь и с с л е д о в а н и я .** Изучение взаимоотношения между интенсивностью переживания боли, выраженностью негативных эмоциональных состояний и тактильной чувствительностью у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами.

**М а т е р и а л и м е т о д ы и с с л е д о в а н и я .** Были обследованы 42 пациента с тревожно-фобическими (F 40) расстройствами (11 мужчин и 31 женщин), страдающие цефалгиями, абдоминальными и вертеброгенными болями, которые носили психогенный характер (группа 1). У пациентов с ТФР отмечались жалобы на повышенную тревожность, навязчивые страхи, беспокойство, нарушение сна.

В качестве контрольных групп были обследованы 30 человек (22 женщины и 8 мужчин) с соматогенной болью (группа 2). У лиц этой группы также присутствовали жалобы на цефалгии (в анамнезе были черепно-мозговые травмы), абдоминальные (выявлена желчно-каменная болезнь) и вертеброгенные боли (обнаружен остеохондроз шейного и грудного отделов позвоночника). Пациенты прошли обследование в поликлинике № 45 г. Санкт-Петербурга, где и были поставлены соответствующие диагнозы. В 3-ю группу вошли 54 здоровых человека (40 женщин и 14 мужчин), не имеющие невротических и соматических жалоб, которые составили группу «условно здоровые лица».



Таблица 1

## Средние значения показателей опросника SCL-90-R

Шкалы	До психологической коррекции			После психологической коррекции			Условно здоровые лица
	Группа 1	Группа 2	p < (p-level)	Группа 1	Группа 2	p < (p-level)	
COM	1,34 ± 0,14	0,98 ± 0,12	- (0,084)	0,57 ± 0,06	0,61 ± 0,08	- (0,664)	0,39 ± 0,05
O-C	1,24 ± 0,11	0,79 ± 0,11	0,01 (0,006)	0,62 ± 0,07	0,45 ± 0,05	- (0,143)	0,40 ± 0,04
INT	1,07 ± 0,12	0,83 ± 0,11	- (0,186)	0,47 ± 0,05	0,61 ± 0,08	- (0,531)	0,44 ± 0,04
DEP	1,40 ± 0,12	0,78 ± 0,10	- (0,218)	0,56 ± 0,07	0,57 ± 0,07	- (0,799)	0,29 ± 0,03
ANX	1,54 ± 0,13	0,84 ± 0,10	0,001 (0,001)	0,56 ± 0,07	0,53 ± 0,08	- (0,743)	0,24 ± 0,03
HOS	1,02 ± 0,13	0,79 ± 0,13	- (0,224)	0,41 ± 0,08	0,48 ± 0,07	- (0,176)	0,32 ± 0,04
PHOB	0,90 ± 0,12	0,37 ± 0,05	0,001 (0,001)	0,28 ± 0,06	0,24 ± 0,04	- (0,956)	0,09 ± 0,01
PT	38,5 ± 1,60	32,87 ± 1,86	0,05 (0,013)	28,35 ± 1,44	27,03 ± 1,43	- (0,708)	24,31 ± 0,89
ЛТ	52,86 ± 1,85	46,9 ± 1,56	0,05 (0,026)	41,85 ± 1,34	40,93 ± 1,51	- (0,677)	36,72 ± 0,67

Примечание. COM – соматизация; O-C – обсессивно-компульсивные расстройства; INT – межличностная сензитивность; DEP – депрессия; ANX – тревожность; HOS – враждебность; PHOB – фобическая тревожность.

Средний возраст всех обследованных лиц составил  $34,07 \pm 1,41$ .

Психологическое тестирование проводилось в начале и в конце курса психологической коррекции. Для оценки эмоциональных состояний были использованы шкала тревожности Спилбергера–Ханина и шкалы опросника психопатологической симптоматики SCL-90-R [10]. Выраженность боли определялась по шкале «боль» из опросника качества жизни MOS SF-36 [8]. При этом показатель был тем лучше, чем выше. Все опросники валидизированы.

Для изучения тактильной чувствительности использовали установку, состоящую из генератора и фокусирующего излучателя ультразвука (частота фокусированного ультразвука 1,7 МГц) [4]. Пороги тактильной чувствительности определялись на коже концевой фаланги указательного пальца правой руки. Для этого палец помещали на поверхность воды комнатной температуры таким образом, чтобы середина фаланги указательного пальца находилась в центре фокусирующего излучателя. За порог тактильной чувствительности принимали интенсивность импульсов, вызывавших тактильное ощущение не менее 2 раз из 3 предъявлений. Тактильную чувствительность исследовали у лиц всех групп: у здоровых людей – до и после одного сеанса психической релаксации; у пациентов с ТФР и лиц с соматогенной болью – до и после каждого сеанса психорелаксации на протяжении всего курса психологической коррекции. Для анализа были взяты показатели, полученные до и после первого сеанса эмпатотехники, а также до и после последнего сеанса.

Для устранения психогенной боли и нивелирования негативных эмоциональных состояний применялась психорелаксационная методика (эмпатотехника) [2, 11].

Статистическая обработка проводилась с помощью компьютерной программы STATISTICA.

Результаты исследования и их обсуждение. В начале курса психологической

коррекции у пациентов с ТФР отмечалась выраженная боль ( $56,86 \pm 4,12$ ), показатель которой был достоверно ( $p < 0,01$ ) ниже, чем у здоровых людей ( $77,57 \pm 2,56$ ) и достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем у лиц с соматогенной болью ( $41,3 \pm 3,59$ ). Болевые ощущения у пациентов с ТФР сопровождались повышенными значениями показателей опросника SCL-90-R по всем шкалам и высоким уровнем личностной тревожности (ЛТ). Все полученные показатели в большинстве случаев были достоверно ( $p < 0,01$ ) выше, чем у пациентов с соматогенной болью (табл. 1).

Применение эмпатотехники позволило улучшить эмоциональное состояние пациентов обеих групп, что способствовало снижению интенсивности переживания боли. Так, в конце курса психологической коррекции у пациентов с ТФР отмечалось достоверное ( $p < 0,001$ ) уменьшение выраженности боли ( $78,21 \pm 2,93$ ), показатель которой не имел достоверных отличий от показателя здоровых лиц, в отличие от пациентов 2-й группы ( $50,27 \pm 2,62$ ). Пациенты с соматогенной болью продолжали испытывать боль к концу курса психологической коррекции, что может быть связано с особенностями механизмов формирования психогенной и соматогенной боли.

К концу курса психологической коррекции у пациентов с психогенной и соматогенной болью отмечалось достоверное ( $p < 0,01$ ) снижение всех изучаемых показателей. Однако их средние значения у пациентов с ТФР и лиц с соматогенной болью не имели достоверных отличий, но достоверно отличались от показателей здоровых людей (табл. 1).

Исследование порогов тактильной чувствительности показало, что их средние значения до и после сеанса эмпатотехники в начале и в конце курса психологической коррекции не имели достоверных отличий во всех исследуемых группах (рис. 1).

Однако при сравнении с группой здоровых лиц были обнаружены достоверно ( $p < 0,05$ ) более высокие значения у лиц с психогенной и соматогенной болью в начале курса психологической коррекции, а в

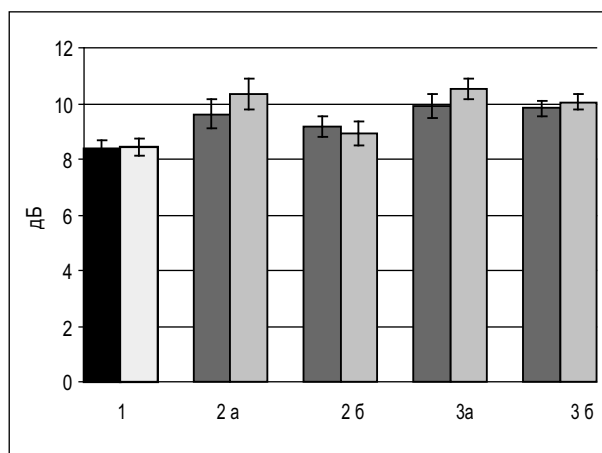


Рис. 1. Средние значения абсолютных порогов тактильной чувствительности

Примечание: ■ – до и □ – после сеанса эмпатотехники у здоровых лиц (1); у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами до и после первого сеанса психологической коррекции (2а); до и после последнего сеанса психологической коррекции (2б); у пациентов с соматогенной болью до и после первого сеанса (3а); до и после последнего сеанса психологической коррекции (3б). По оси ординат – единицы измерения порогов тактильной чувствительности в дБ; ■ – до сеанса; □ – после сеанса.

конце курса – только у лиц с соматогенной болью, что может быть обусловлено различиями в механизмах формирования психогенной и соматогенной боли (рис. 1). Для изучения выраженности колебаний порогов тактильной чувствительности мы определяли разницу между показателями абсолютных порогов тактильной чувствительности, полученных до сеанса эмпатотехники и после него для каждого обследуемого лица, обозначив эту величину как дельта ( $|\Delta|$ , дБ).

У пациентов с ТФР до психологической коррекции  $\Delta 1$  соответствовала  $2,56 \pm 0,33$  дБ, что было достоверно выше, чем у лиц с соматогенной болью ( $1,37 \pm 0,18$  дБ) и у здоровых лиц ( $1,23 \pm 0,12$  дБ). В конце курса у пациентов с ТФР  $\Delta 2$  соответствовала  $1,57 \pm 0,21$  дБ, что также было достоверно выше, чем у лиц с соматогенной болью ( $0,90 \pm 0,15$  дБ), но приблизилась к значению дельты здоровых лиц (рис. 2).

Таким образом, было обнаружено, что до психологической коррекции боль высокой интенсивности у пациентов обеих групп сопровождалась негативными эмоциональными состояниями и выраженным повышением дельты тактильной чувствительности. Нивелирование негативных эмоциональных состояний способствовало устранению психогенной боли и достоверному снижению дельты тактильной чувствительности в конце курса, что может свидетельствовать о восстановлении регуляторных процессов и взаимосвязей центральных и периферических звеньев тактильной чувствительности и косвенно отражать оптимизацию функционального состояния центральной нервной системы (ЦНС). Так, согласно проведенным ранее исследованиям, у пациентов с ТФР в конце курса психологической коррекции отмечалось снижение неустойчивости нейродинамических процессов по показателям биоэлектрической активности (БЭА)

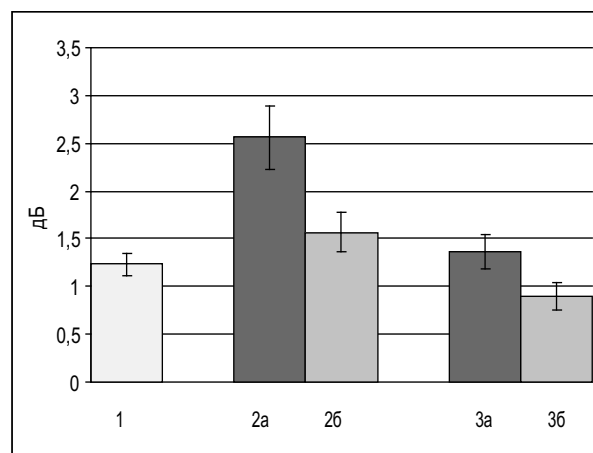


Рис. 2. Средние значения дельты у здоровых лиц (1), у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами до психологической коррекции (2 а), после психологической коррекции (2 б); у пациентов с соматогенной болью до психологической коррекции (3 а), после психологической коррекции (3 б).

Примечание. По оси ординат – единицы измерения порогов тактильной чувствительности в дБ.

мозга и уменьшению выраженности процессов возбуждения по данным реакции усвоения ритмов (РУР) фотостимуляции у пациентов с ТФР [2].

Анализ корреляционных связей показал, что у лиц с ТФР боль была связана с показателем шкалы «соматизация» как телесного эквивалента тревожности, а дельта тактильной чувствительности – с показателем враждебности. У лиц с соматогенной болью показатель боли коррелировал с показателем межличностной чувствительности, у здоровых лиц – с депрессивностью.

## В ы в о д ы

1. Психогенная боль у пациентов с ТФР сопровождается повышенными значениями показателей враждебности, тревоги, депрессивности и выраженной дельтой тактильной чувствительности.

2. Психорелаксационная методика способствует достоверному снижению выраженности негативных эмоциональных состояний, достоверному уменьшению дельты тактильной чувствительности и устранению психогенной боли.

3. Соматогенная боль достоверно более выражена в начале и конце курса психологической коррекции, чем психогенная, а дельта тактильной чувствительности достоверно выше у лиц с ТФР, чем у лиц с соматогенной болью.

## Список литературы

1. Адашинская Г.А. Боль и цвет / Г.А. Адашинская, С.Н. Ениклопов, Е.Е. Мейзеров // Психологический журнал. – 2005. – Т. 26. – № 3. – С. 74–80.
2. Ишинова В.А. Тактильная чувствительность и психотерапевтическое лечение / В.А. Ишинова, В.А. Ананьев, Е.М. Цирульников // Журн. «Сенсорные системы». – 2007. – Т. 21. – № 2. – С. 125–129.

3. Ишинова В.А. Цветовое отражение боли у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами / В.А. Ишинова, И.А. Святогор // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2009. – № 2. – С. 198–202.

4. Клиническая психиатрия / гл. ред. Т.Б. Дмитриева. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. – 505 с.

5. Короленко Ц.П. Обьективизация боли и ее оценка / Ц.П. Короленко, С.С. Павленко // Боль и ее лечение. – 1995. – № 2. – С. 7–9.

6. Кукушкин М.Л. Общая патология боли / М.Л. Кукушкин, Н.Л. Хитров. – М.: Медицина, 2004. – 144 с.

7. Марилов В.В. Частная психопатология: Учебное пособие для студентов высших учебных заведений / В.В. Марилов. – М.: «Академия», 2004. – 400 с.

8. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик. – СПб.: «Нева»; М.: «ОЛМА-ПРЕСС» Звездный мир, 2002. – 320 с.

9. Психосоматические расстройства в практике терапевта: руководство для врачей / под ред. В.И. Симаненкова. – СПб.: СпецЛит, 2008. – 335 с.

10. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса / Н.В. Тарабрина. – СПб.: Питер, 2001. – 272 с.

11. Ishinova V. A. Features of colour reflection in psychogenic pain in patients with somatoform disorders during psychotherapeutic treatment / V.A. Ishinova, I.A. Svyatogor, T.N. Reznikova // The Spanish Journal of Psychology. – 2009. – Vol. 12 (2). – P. 715–724.

#### Сведения об авторе:

Ишинова Вера Александровна – кандидат психологических наук, старший преподаватель Института специальной педагогики и психологии, раб.: 8 (812) 596-24-42, e-mail: vaishinova687@yandex.ru

#### Information about the author:

Ishinova Vera Alexandrovna – candidate of psychology science, senior lecturer of the Institute of special pedagogy and psychology, work phone: (8-812) 752-67-14, home telephone: (8-812) 534-2018, e-mail: vaishinova687@yandex.ru

УДК 616.37-002-07

© Ш.И. Галеев, М.Э. Топузов, М.А. Рубцов, 2010  
© Sh.I. Galeev, M.E. Topuzov, M.A. Rubtsov, 2010

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЯЖЕЛОГО ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА: ДОСТАТОЧНО ЛИ КРИТЕРИЕВ КОНСЕНСУСА «АТЛАНТА 1992»?

Ш.И. Галеев<sup>1</sup>, М.Э. Топузов<sup>1</sup>, М.А. Рубцов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Клиническая больница им. Святителя Луки (проф. медицины Войно-Ясенецкого)

Галеев Ш.И.<sup>1</sup>, Топузов М.Э.<sup>1</sup>, Рубцов М.А.<sup>2</sup> Прогнозирование тяжелого острого панкреатита: достаточно ли критериев консенсуса «Атланта 1992»? // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 102–105.

<sup>1</sup>Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская Государственная Медицинская Академия им. И.И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации» (ГОУВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова Росздрава). Россия, 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, Телефон: (812) 543-96-09 Факс: (812) 740-1524, E-mail: mechnik@gmail.com

<sup>2</sup>Государственное управление здравоохранения «Клиническая больница им. Святителя Луки (проф. медицины Войно-Ясенецкого)», г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная 46, тел.: 8 (812) 328-99-58, факс: 8 (812) 540-12-38.

**Резюме:** Проведено сравнение предиктивной значимости критериев «Атланта 1992» и предложенного нами комплекса клинических, лабораторных и инструментальных параметров. Выяснили, что подход, основанный на учете комплекса параметров более выгоден, нежели чем традиционный (критерии прогнозирования тяжелого панкреатита «Атланта 1992»).

**Ключевые слова:** острый панкреатит; тяжелый панкреатит; критерии «Атланта 1992».

Galeev Sh.I.<sup>1</sup>, Topuzov M.E.<sup>1</sup>, Rubtsov M.A.<sup>2</sup> Prognosis of severe acute pancreatitis: whether it is enough of criteria of consensus «Atlanta 1992»? // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 102–105.

<sup>1</sup>State Educational Establishment of Higher Professional Training «Mechnikov Saint-Petersburg State Medical Academy of the Federal Agency for Public Health and Social Development of the Russian Federation», 195067, St. Petersburg, K-67, Piskarevsky prospect, 47, tel. (812) 543-96-09, fax: (812) 140-15-24, e-mail: mechnik@gmail.com; mechnik@westcall.net; www.mechnik.spb.ru

<sup>2</sup>State administration on Public Health Services «Clinical Hospital of Prelate Luka (Prof. of Medicine Voyno-Yasenetsky)», St.-Petersburg, Chugunnaya str., 46, tel.: 8(812) 328-99-58, fax: 8(812) 540-12-38.

**Summary:** The clinically based Atlanta Classification was formulated in 1992, but in recent years it has been increasingly criticized. No formal evaluation of the use of the Atlanta definitions of predicted severe pancreatitis in the literature has ever been performed. We have performed such analysis and concluded: complex evaluation of different laboratory and instrumental data is more reliable instrument than conventional APACHE II ≥ 8.

**Key words:** acute pancreatitis; severe pancreatitis; Atlanta criteria of severity.

Деструктивный панкреатит (ДП) остается актуальной проблемой клинической хирургии. Летальность от этого заболевания вариабельна и по данным разных авторов составляет от 10 до 40% [1, 2, 4, 8]. Значительный разброс статистических данных, характеризующих смертность, свидетельствует о том, что группа ДП представлена пациентами с различной тяжестью заболевания. Панкреатогенный шок, гнойно-септические осложнения, полиорганная недостаточность развиваются у 30–80% пациентов с ДП и являются основными причинами летальных исходов [7]. Частота упомянутых осложнений, по мнению ряда исследователей, отнюдь не всегда коррелирует с распространенностью процесса в поджелудочной железе и забрюшинном пространстве [3]. По сему, выявлением ДП как такового, оценкой масштабов поражения поджелудочной железы и ретроперитонеальных тканей далеко не ограничивается диагностика заболевания с потенциально неблагоприятным вариантом течения [5]. До сих пор тезис о том, что вычленение группы пациентов с прогрессирующим течением панкреатита и плохим прогнозом должно строиться на учете комплекса признаков, характеризующих как местные, так и системные осложнения болезни, не является общепринятым. Классификация и критерии прогноза тяжелого панкреатита, принятые в Атланте (1992), все чаще подвергаются критике.

**Цель исследования.** Уточнение диагностической значимости клинико-анамнестических данных, лабораторных и инструментальных исследований, интегральных шкал оценки состояния пациента в определении исходной тяжести процесса, прогнозировании течения заболевания у пациентов с тяжелым небилиарным панкреатитом.

**Материал и методы исследования.** За четырехлетний период, с января 2005 г. по февраль 2009 г., в клинику хирургических болезней № 1 СПбГМА им. И.И. Мечникова (звездующий клиникой – д. м. н. проф. Э.Г. Топузов) и хирургическое отделение СПбГУЗ МСЧ № 18 поступило 586 пациентов с диагнозом: «Острый панкреатит». Из них, у 71 был установлен один из следующих вариантов тяжелого панкреатита, согласно критериям международного консенсуса 1992 г.: стерильный панкреонекроз, инфицированный панкреонекроз, панкреатит с острыми скоплениями жидкости. Пациентов с кистами и абсцессами железы намеренно не включали в число анализируемых. В группу сравнения вошли 18 человек с отечным панкреатитом (легкий вариант заболевания), у которых отсутствие деструкции железы и жидкостных скоплений было доказано при компьютерной томографии (КТ). Таким образом, общее число больных, включенных в исследование, составило 89. Все пациенты при поступлении в стационар были разделены согласно критериям классификации «Атланта 1992» на две группы: легкий панкреатит – 20,2% (18 человек); тяжелый панкреатит – 79,8% (71 человек). Возраст больных в этих группах суще-

ственно не различался, составляя соответственно  $45,7 \pm 13,3$  и  $49,7 \pm 15,7$  лет ( $p > 0,05$ ). Давность заболевания до госпитализации (в сутках) также была сопоставимой ( $1,6 \pm 1,1$  против  $3 \pm 5,8$  для легкого и тяжелого вариантов панкреатита,  $p > 0,05$ ). Проведен мультивариантный анализ, позволяющий вычленить признаки, ассоциированные с неблагоприятным течением острого панкреатита.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Были проанализированы различные клинические, лабораторные данные, результаты инструментальных исследований, обобщив которые, мы пришли к следующему заключению: из лабораторных маркеров в первичной диагностике тяжелого панкреатита наибольшую ценность имеют: С-реактивный белок ( $\geq 120$  мг/л), сывороточная амилаза ( $< 250$  ммоль/л), прокальцитонин ( $\geq 0,5$  нг/мл). Экссудативный плеврит на обзорной рентгенограмме грудной клетки является наиболее объективным признаком тяжелого варианта заболевания среди тех, что могут быть получены при рутинных инструментальных исследованиях. Показатели, характеризующие диагностическую значимость указанных лабораторных тестов и обзорной рентгенографии грудной клетки в определении тяжести панкреатита и сравнение их с таковыми, полученными для традиционного APACHE  $\geq 8$  приведены в таблице 1, на рисунке 1.

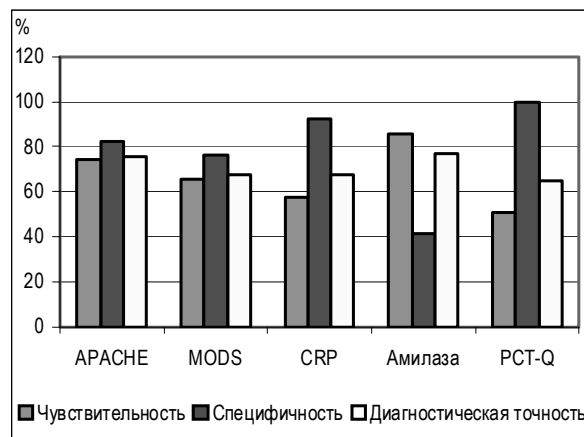


Рис. 1. Чувствительность, специфичность, диагностическая точность APACHE, MODS, CRP, амилазы, PCT-Q в распознавании тяжелого панкреатита

Комплексная оценка лабораторных тестов, рутинных инструментальных методов и многопараметрических балльных шкал, исключая MODS в силу меньшей информативности по сравнению с APACHE, увеличивает возможность ранней диагностики осложненного острого панкреатита. Так, при наличии 1 из 5 перечисленных клинико-лабораторных факторов, заставляющих заподозрить неблагоприятное течение заболевания (APACHE  $\geq 8$ , CRP  $\geq 120$  мг/л, амилаза  $< 250$  ммоль/л, PCT-Q  $\geq 0,5$  нг/мл, плеврит по данным рентгенографии грудной клетки), доля пациентов с тяжелым панкреатитом возрастает до 14,3%, при 2 и более – до 77,8%, при 3–5 составляет 100%. Диагности-

Таблица 1

Прогнозирование тяжелого панкреатита: диагностические возможности лабораторных показателей (CRP, амилазы, PCT-Q), обзорной рентгенографии грудной клетки и многопараметрических балльных шкал (APACHE, MODS)

Показатель	Чувствительность, (%)	Специфичность, (%)	Прогностическая значимость положительного результата, (%)	Прогностическая значимость отрицательного результата, (%)	Диагностическая точность, (%)
APACHE $\geq 8$	74,3	82,4	94,5	43,8	75,9
MODS $\geq 2$	65,2	76,5	91,8	35,1	67,4
CRP $\geq 120$ мг/л	57,6	92,3	95,0	46,2	67,4
Амилаза $< 250$ ммоль/л	85,5	41,2	85,5	41,2	76,7
PCT-Q $\geq 0,5$ нг/мл	51,1	100	100	43,6	64,5
Плеврит (по данным рентгенографии грудной клетки)	31,0	100	100	26,9	44,9

Таблица 2

Прогнозирование тяжелого панкреатита: диагностические возможности учета нескольких факторов риска

Количество факторов неблагоприятного прогноза панкреатита	Чувствительность, (%)	Специфичность, (%)	Прогностическая значимость положительного результата, (%)	Прогностическая значимость отрицательного результата, (%)	Диагностическая точность, (%)
1 и более	96,2	45,5	80,6	83,3	81,1
2 и более	92,3	84,6	92,3	84,6	89,7
3 и более	65,4	100	100	59,1	76,9

ческие возможности комбинированного использования факторов риска тяжелого панкреатита вне зависимости от их характера обобщены в таблице 2.

Из приведенных данных следует, что оптимальные условия клинко-лабораторной диагностики деструктивного панкреатита создаются при наличии 2-х и более факторов риска. Причем комплексный подход к прогнозированию тяжелого панкреатита (учет нескольких факторов риска) позволяет значительно повысить возможности распознавания тяжелого панкреатита (классическая схема прогнозирования тяжелого панкреатита APACHE II  $\geq 8$  – диагностическая точность: 75,9%; комплексный подход, учет упомянутых выше 2-х факторов риска – диагностическая точность – 89,7%).

По итогам первичного обследования пациентов с острым панкреатитом мы уточнили диагностическую значимость клинических и лабораторных параметров, данных инструментальных исследований в группах легкого и тяжелого вариантов заболевания, дали оценку признанной системе прогнозирования тяжести панкреатита – шкале APACHE II. Провели сравнение предиктивной значимости шкал APACHE II, MODS, полуколичественного теста на прокальцитонин (при пороговой концентрации равной или превышающей 0,5 нг/мл) и рутинных биохимических маркеров в отношении прогнозирования тяжелого панкреатита, выявили факторы риска, при учете которых с высокой диагностической точностью (84,6%) можно предполагать наличие у больного осложнен-

ного варианта заболевания. Полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что прогнозирование тяжелого панкреатита может быть улучшено за счет учета не только многопараметрических балльных шкал, в первую очередь, APACHE II, но и за счет учета некоторых современных лабораторных маркеров, данных, получаемых при обзорной рентгенографии живота.

Результаты нашего исследования подтвердили знаковый панкреатологам тезис о том, что ни один отдельно взятый клинический и/или лабораторный показатель не обладает достаточной диагностической значимостью в раннем прогнозировании тяжелого панкреатита. В то же время, учет комплекса факторов позволяет с большой долей вероятности идентифицировать больных, имеющих осложненное течение воспалительного процесса в поджелудочной железе. В качестве факторов риска тяжелого панкреатита предлагалось использовать разные комбинации клинических и лабораторных параметров. J.P. Neoptolemos с коллегами сообщили о результатах обследования 173 пациентов, страдающих острым панкреатитом (35 из них имели тяжелый вариант заболевания). Было обнаружено, что комбинация лабораторных показателей «С-реактивный белок  $> 150$  мг/л и трипсиноген активирующий пептид  $> 35$  ммоль/л» имеет 79-ти и 83%-ную диагностическую точность в идентификации тяжелого панкреатита, соответственно через 24 и 48 ч. после поступления больных в стационар [6]. Рекомендации большинства гастроэнтерологических и хирургических ас-

социаций, создаваемые после международного консенсуса 1992 г. (Атланта), включают в качестве факторов осложненного течения панкреатита, как правило, несколько клиничко-лабораторных показателей.

**З а к л ю ч е н и е .** Таким образом, на настоящем этапе развития неотложной панкреатологии представляется рациональным пересмотр текущих положений (Атланта 1992) прогнозирования тяжести острого панкреатита.

#### Список литературы

1. Савельев В.С. Деструктивный панкреатит: алгоритм диагностики и лечения (проект, составленный по материалам IX Всероссийского съезда хирургов, 20–22 сентября, Волгоград) / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд // Consilium medicum. – 2000. – № 2. – 5 с.
2. Данилов М.В. Дискуссионные вопросы хирургии острого деструктивного панкреатита / М.В. Данилов // Анналы хирургической гепатологии. – 2001. – Т. 6. – С. 125–130.

#### Сведения об авторах:

Галеев Шамиль Ибрагимович – ассистент, кафедра хирургических болезней с курсом детской хирургии Санкт-Петербургской Государственной Медицинской Академии им. И.И. Мечникова, тел.: 8 (921) 915-70-10, e-mail: shamilgaleev@yandex.ru

Топузов Марлен Эскендерович – доктор медицинских наук, кафедра урологии Санкт-Петербургской Государственной Медицинской Академии им. И.И. Мечникова, тел.: 8 (921) 915-70-10, e-mail: martop@mail.ru

Рубцов Михаил Александрович – заведующий хирургическим отделением клинической больницы им. Святителя Луки (проф. медицины Войно-Ясенецкого), тел.: 8 (812) 328-99-58, e-mail: rubtsovmich@yandex.ru

#### Information about the authors:

Galeyev Shamil Ibragimovich – Assistant, the department of Surgical Diseases with the course of Children Surgery of I.I. Mechnikov St.-Petersburg State Medical Academy, tel.: 8(921) 915-70-10, e-mail: shamilgaleev@yandex.ru

Topuzov Marlen Eskenderovich – M.D., department of Urology of I.I. Mechnikov St.-Petersburg State Medical Academy, tel.: 8(921) 915-70-10, e-mail: martop@mail.ru

Rubtsov Michail Aleksandrovich – head of the Surgical department of the clinical hospital of Prelate Luka (Prof. of Medicine Voyno-Yasensky), tel.: 8(812) 328-99-58, e-mail: rubtsovmich@yandex.ru

УДК 612.741.001.6

© А.Ю. Теплов, С.Н. Гришин, А.М. Фархутдинов, 2010

© A.Yu. Teplov, S.N. Grishin, A.M. Farkhutdinov, 2010

## ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЕНИЯ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ИЗОЛИРОВАННЫХ ПОПЕРЕЧНО-ПОЛОСАТЫХ МЫШЦ МЫШИ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ПЕРЕСТРОЙКЕ ОРГАНИЗМА

**А.Ю. Теплов, С.Н. Гришин, А.М. Фархутдинов**

*Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия*

Теплов А.Ю., Гришин С.Н., Фархутдинов А.М. Возможные механизмы изменения сократительной функции изолированных поперечно-полосатых мышц мыши при аллергической перестройке организма // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 105–109.

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (ГОУ ВПО Казанский ГМУ Росздрава). Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49. Тел.: 8 (843) 236-05-63. E-mail: pathphiz.kgmu@gmail.com или AlikTeplov@mail.ru.

**Р е з ю м е :** Изучалась сократительная функция скелетных мышц мыши при белковой сенсибилизации – m. diaphragma, m. extensor digitorum longus, m. soleus. Показано, что при белковой сенсибилизации все исследованные мышцы изменяют свои сократительные свойства. Вектор этих изменений для мышц с различным фенотипом носит разнонаправленный характер.

**К л ю ч е в ы е с л о в а :** скелетная мышца; сократительные свойства; m. extensor digitorum longus; m. soleus; m. diaphragma; некантовая секреция; белковая сенсибилизация.

Teplov A. Yu., Grishin S. N., Farkhutdinov A. M. Possible mechanisms of contractile function change in isolated murine striated muscles at allergic body change // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 105–109.

State Educational Establishment for Higher Professional Training «Kazan State Medical University of the Federal Agency for Public Health and Social Development of the Russian Federation». Russia, 420012, Kazan, Butlerova str., 49, tel.: 8(843)236-05-63, e-mail: pathphiz.kgmu@gmail.com or AlikTeplov@mail.ru

**S u m m a r y :** The study observes contraction function of striated mouse muscles at protein sensibility – m. diaphragm, m. extensor digitorum longus, m. soleus. It is shown that protein sensibility changes contractile force of all researched muscles. These changes differ for muscles with different fenotype.

**K e y w o r d s :** skeletal muscle, contraction characteristics, m. extensor digitorum longus, m. soleus, m. diaphragma, non-quantal secretion, ovalbumin sensibilization.

Хорошо известно, что при бронхиальной астме – заболевании аллергической природы, функциональное состояние дыхательных мышц и, в первую очередь диафрагмы, подвергается существенным изменениям. Ранее нами изучалось влияние белковой сенсibilизации (БС) на сократительную функцию изолированной полоски диафрагмы морских свинок [6]. В частности, была показана ее способность изменять в условиях БС свои сократительные свойства, увеличивая силу и скорость сокращения на холинотропик карбахолин (КХ). В качестве объяснения полученного факта предполагались изменения как электрогенных свойств поверхностной мембраны, так и гистохимического профиля мышечных волокон (МВ) [3]. Кроме того, поскольку инициация сокращения изолированной мышцы осуществлялась агонистом, мы можем предположить участие в изменении функциональных свойств МВ при БС механизмов активации холинорецепторов поверхностной мембраны. Диафрагма является «смешанной» мышцей, то есть состоит как из «быстрых», так и «медленных» МВ [8]. Ранее нами было показано, что БС изменяет сократительные свойства изолированных – «быстрой» и «медленной» – скелетных мышц (СМ) голени мыши. В динамике сократительной функции изученных СМ продемонстрированы существенные различия. Причем, в механизмах изменения силы сокращения существенная роль отводится холиноопосредованным процессам возбуждения постсинаптической мембраны [7]. Способность диафрагмы мыши к изменению своих функций в условиях аллергической перестройки, а также возможные ее механизмы остаются неизученными.

**Ц е л ь и с с л е д о в а н и я .** Изучение роли холиноопосредованных механизмов в патогенезе влияния БС на сократительную функцию изолированных мышц мыши: «смешанной» – полоски диафрагмы (m. Diaphragma); «быстрой» – длинного разгибателя пальцев (m. EDL) и «медленной» – камбаловидной (m. Soleus).

Для раскрытия цели работы нами проведено комплексное исследование. В двух экспериментальных моделях, характеризующих холиноопосредованные процессы возбуждения изолированных поперечно-полосатых мышц мыши было изучено влияние БС на: 1) показатели сократительного ответа мышц, вызываемого агонистом холинотропиком Кх и 2) уровень некантовой секреции ацетилхолина (Ах) в зоне концевой пластинки.

**М а т е р и а л и м е т о д ы и с с л е д о в а н и я .** Эксперименты проводились на мышцах, обо-

го пола, массой тела 17–22 г. Животные сенсibilизировались овальбумином (ОА) с гелем гидроокиси алюминия (2 мкг сухого вещества геля + 150 мкг ОА в 0,5 мл физиологического раствора) парентерально, дважды. Вторая инъекция – через 14 дней после первой. В эксперимент животные забирались на пике сенсibilизации – на 7–10 день после второй сенсibilизирующей инъекции [4]. Механомиографические исследования проводились на препарате изолированной мышцы в условиях изометрии, которая достигалась растяжением СМ в течение 20 минут с силой 0,5 г, при постоянной перфузии раствором типа Кребса и температуре 20–21°C. Сокращение регистрировалось фотоэлектрическим преобразователем [2]. Агонист – КХ исследовался в субмаксимальных концентрациях, которые составляли: для m. EDL –  $7 \cdot 10^{-4}$  М, полоски m. Diaphragma –  $2 \cdot 10^{-4}$  М, m. Soleus –  $5 \cdot 10^{-4}$  М. Сократительная функция анализировалась по показателям сокращения мышц на КХ. Оценивались сила (Рос) и скорость (Vос) сокращения мышцы. При анализе силовых характеристик, в целях получения объективной информации, сила сокращения, развиваемая изолированной мышцей относилась к ее массе (m) (Рос\* – численно равному объему мышечного препарата).

Для изучения состояния постсинаптической мембраны мышечного волокна в области концевой пластинки изучали некантовую секрецию Ах, измеряемая с помощью стеклянных микроэлектродов (сопротивлением 8–12 МΩ, заполненных 2,5 М КCl) [11]. Для определения ее величины сначала армином устранялось действие ацетилхолинэстеразы, после чего на мышцу в течение 8–12 минут апплицировался блокатор Н-холинорецепторов d-тубокурарин (ТБК) в концентрации  $10^{-5}$  М. Разница значений мембранного потенциала (МП) до и после аппликации ТБК соответствует величине некантовой секреции Ах (Н-эфф-фekt).

Результаты анализировались путем сравнения данных, полученных на мышцах интактных (контроль) и сенсibilизированных (опыт) животных. Статистическая обработка велась с использованием t-критерия Стьюдента.

**Р е з у л ь т а т ы и с с л е д о в а н и я .** Биометрические показатели исследованных СМ представлены в таблице 1. Параметры сокращения изолированных m. EDL, полоски m. Diaphragma, m. Soleus мыши на КХ в субмаксимальной концентрации в контроле и при белковой сенсibilизации представлены в таблицах 2, 3 и 4.

Таблица 1

Биометрические показатели препаратов «быстрой», «медленной» и «смешанной» мышц мыши в норме (контроль) и при белковой сенсибилизации (опыт)

	m. EDL		m. Soleus		m. Diaphragma	
	Длина, мм	Масса, мг	Длина, мм	Масса, Мг	Длина, мм	Масса, Мг
Контроль	8,21 ± 0,14	7,57 ± 0,21	7,20 ± 0,10	6,53 ± 0,18	6,50 ± 0,27	7,00 ± 0,39
Опыт	9,00 ± 0,25	10,08 ± 0,40	7,85 ± 0,15	6,31 ± 0,24	6,14 ± 0,26	7,79 ± 0,53

Таблица 2

Параметры сокращения ( $X \pm Sx$ ) изолированной мышцы длинный разгибатель пальцев мыши на КХ ( $7 \cdot 10^{-4}$  М) в норме (контроль) и при белковой сенсибилизации (опыт)

Условия эксперимента	Параметры сокращения		
	Рос, мг	Рос*, мг/мм <sup>3</sup>	Вос, мг/с
Контроль n = 26	76,59 ± 6,51	9,94 ± 0,39	14,26 ± 1,55
Опыт n = 5	61,92 ± 12,42	5,65 ± 0,82 ***	13,62 ± 4,09

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$

Для «быстрой» мышцы показано, что КХ в субмаксимальной концентрации, вызывал сокращение силой  $76,59 \pm 6,51$  мг и скоростью  $14,26 \pm 1,55$  мг/сек. При белковой сенсибилизации сила сокращения m. EDL достоверно уменьшалась, а скорость практически не менялась (табл. 2).

Изучение некантовой секреции Ах в МВ «быстрой» мышцы продемонстрировало следующее. МП покоя, изначально составляющий  $-72,3 \pm 0,6$  мВ ( $n = 150$ ), в присутствии ТБК возрастал до  $-77,4 \pm 1,6$  мВ ( $n = 150$ ). Таким образом, Н-эффект в контроле составлял  $5,1 \pm 0,4$  мВ ( $n = 150$ ). В условиях белковой сенсибилизации МП покоя, изначально составляющий  $-73,9 \pm 0,5$  мВ ( $n = 150$ ), в присутствии ТБК возрастал до  $-79,7 \pm 1,7$  мВ ( $n = 150$ ). То есть значение Н-эффекта достоверно увеличивалось, составляя в описанных условиях эксперимента  $5,8 \pm 0,5$  мВ ( $n = 150$ ,  $p < 0,05$ ).

У несенсибилизированной «смешанной» мышцы мыши КХ в субмаксимальной концентрации вызывал сокращение силой  $342,8 \pm 18,54$  мг и скоростью  $31,0 \pm 1,7$  мг/сек. Белковая сенсибилизация приводила к достоверному увеличению и силы, и скорости сокращения m. Diaphragma (табл. 3).

Изучение некантовой секреции Ах в МВ у «смешанной» мышцы показало: МП покоя, изначально составляющий  $-70,7 \pm 1,9$  мВ ( $n = 150$ ), в присутствии ТБК возрастал до  $-75,9 \pm 0,7$  мВ ( $n = 150$ ). Таким образом, Н-эффект в контроле составлял  $5,2 \pm 0,4$  мВ ( $n = 150$ ). При белковой сенсибилизации МП покоя, изначально составляющий  $-70,0 \pm 1,5$  мВ ( $n = 150$ ), в присутствии ТБК возрастал до  $-74,4 \pm 0,6$  мВ ( $n = 150$ ). То есть значение Н-эффекта достоверно уменьшалось, составляя в описанных условиях эксперимента  $4,4 \pm 0,5$  мВ ( $n = 150$ ,  $p < 0,05$ ).

Таблица 3

Параметры сокращения ( $X \pm Sx$ ) изолированной полоски диафрагмы интактных (контроль) и сенсибилизированных (опыт) мышей на Кх ( $2 \cdot 10^{-4}$  М)

Условия эксперимента	Параметры сокращения		
	Рос, мг	Рос*, мг/мм <sup>3</sup>	Вос, мг/с
Контроль n = 10	342,8 ± 18,54	49,20 ± 1,75	31,0 ± 1,7
Опыт n = 7	448,29 ± 19,16**	58,66 ± 3,97**	32,08 ± 0,89

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$

У «медленной» интактной мышцы мыши КХ в субмаксимальной концентрации вызывал сокращение силой  $237,77 \pm 20,61$  мг и скоростью  $13,10 \pm 0,99$  мг/сек. В модели сенсибилизация мышцы овальбумином достоверно увеличивались сократительные характеристики m. Soleus – и силы, и скорости (табл. 4).

Изучение некантовой секреции Ах в МВ «медленной» мышцы показало: МП покоя, изначально составляющий  $-70,9 \pm 1,7$  мВ ( $n = 160$ ), в присутствии ТБК возрастал до  $-75,9 \pm 1,3$  мВ ( $n = 160$ ). Таким образом, Н-эффект в контроле составлял  $5,0 \pm 0,7$  мВ ( $n = 160$ ). При белковой сенсибилизации МП покоя, изначально составляющий  $-69,4 \pm 0,9$  мВ ( $n = 150$ ), в присутствии ТБК возрастал до  $-72,5 \pm 1,0$  мВ ( $n = 150$ ). То есть значение Н-эффекта достоверно уменьшалось, составляя в описанных условиях эксперимента  $3,1 \pm 0,6$  мВ ( $n = 150$ ,  $p < 0,05$ ).

Обсуждение результатов и следования. Результаты экспериментов показывают, что белковая сенсибилизация изменяет со-

Таблица 4

Параметры сокращения ( $X \pm Sx$ ) изолированной камбаловидной мышцы мыши на КХ ( $5 \cdot 10^{-4}$  М) в норме (контроль) и при белковой сенсибилизации (опыт)

Условия эксперимента	Параметры сокращения		
	Рос, Мг	Рос*, мг/мм <sup>3</sup>	Вос, мг/с
Контроль n = 28	237,77 ± 20,61	35,61 ± 1,67	13,10 ± 0,99
Опыт n = 11	353,25 ± 23,11	54,18 ± 4,99***	16,62 ± 1,50

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$



кратительную функцию как полоски диафрагмы, так и изолированных СМ голени мыши (Таблицы 2–4). Причем, характер изменений для «быстрых» мышц с одной стороны, «смешанных» и «медленных» с другой существенно различается. Причины этого кроются как в исходных различиях морфо-функционального статуса исследуемых объектов, так и в механизмах его изменения в процессе аллергической перестройки организма.

У изученных мышц несенсибилизированных животных различия в силе сокращения на КХ определяются, предположительно, составом волокон. Камбаловидная мышца мыши содержит 50–60% «медленных» волокон, т. EDL на 97–100% состоит из «быстрых» [10]. Диафрагма мыши, занимающая промежуточное положение, содержит 88,6% быстрого миозина [8]. Различия в силе, предположительно, являются следствием различной чувствительности МВ к КХ, что может находиться в прямой зависимости от площади синаптического образования. Как известно, размеры концевой пластинки у «медленных» МВ камбаловидной мышцы мыши в 3 раза протяженнее, чем у МВ «быстрой» (т. EDL) [9]. Принимая во внимание сходство биометрических параметров (и длины, и массы, см. таблицу 1) исследованных мышц, большая сила сокращения на КХ у т. Soleus и т. Diaphragma должна являться следствием большей их чувствительности к холинимиетикам, обуславливающейся большим числом холинорецепторов в области синапса.

Обнаруженные изменения функциональных свойств диафрагмальной мышцы в условиях БС указывает на комплексность изменений, происходящих в мышечной ткани при аллергической перестройке организма. Изменения, возникающие в МВ в ходе сенсибилизации, гипотетически, могут затрагивать поверхностную мембрану [1], механизмы ЭМС [3] либо систему сократительных белков [5]. Отсутствие изменений скорости сокращения на субмаксимальные концентрации агониста у всех мышц не позволяет нам предполагать изменений в системе ЭМС. Однако, разнонаправленность вектора изменения силы у «быстрой» мышцы с одной стороны и «смешанной» и «медленной» с другой указывает на принципиальные различия в механизмах изменения функциональных свойств этих мышц при БС.

Если у «быстрой» – сила ( $P_{oc}^*$ ) сокращения снижается (см. таблицу 2), то у «медленной» и «смешанной» – возрастает (см. таблицы 3, 4). Подобная динамика свидетельствует, что различия в изменениях при БС у «быстрой» мышцы с одной стороны, у «смешанной» и «медленной» с другой затрагивают, в первую очередь, холиноопосредованные процессы возбуждения МВ и носят для них разнонаправленный характер.

Способность БС по-разному влиять на механизмы возбуждения постсинаптической мембраны у различных мышц подтверждена нами при сопоставлении динамики силы сокращения мышцы на Кх с измене-

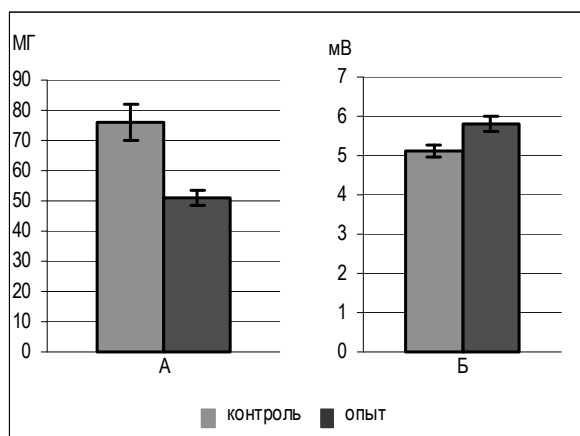


Рис. 1. Влияние белковой сенсибилизации: А) на силу сокращения изолированной т. EDL мышцы, вызванного КХ ( $7 \cdot 10^{-4}$  М). Б) на величину Н-эффекта

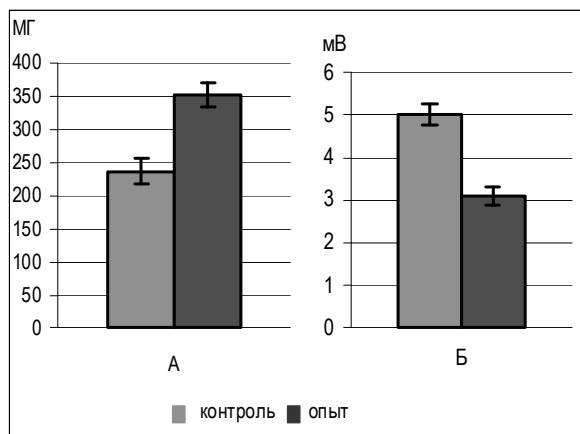


Рис. 2. Влияние белковой сенсибилизации: А) на силу сокращения изолированной т. soleus мышцы, вызванного КХ ( $5 \cdot 10^{-4}$  М). Б) на величину Н-эффекта

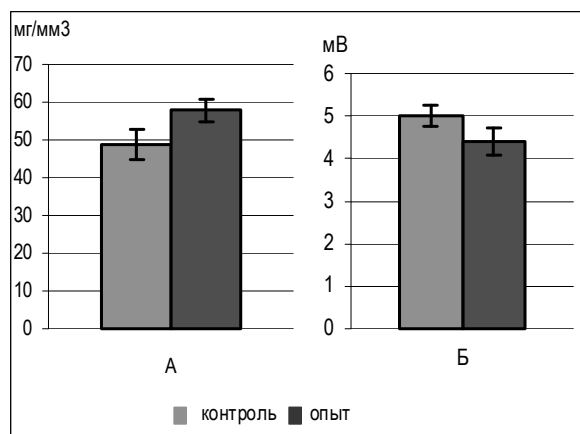


Рис. 3. Влияние белковой сенсибилизации: А) на силу сокращения изолированной полоски диафрагмы мыши, вызванного КХ ( $2 \cdot 10^{-4}$  М). Б) на величину Н-эффекта

нием уровня неквантовой секреции Ах в зоне концевой пластинки. Показано, что у изучаемых мышц при БС вектор изменения силы коррелирует с изменением уровня неквантовой секреции Ах в зоне концевой пластинки (Н-эффекта). Логично предположить – снижение силы сокращения «быстрой» мышцы на КХ является следствием уменьшения чувствительности ее постсинапса к холиномиметику, что проявляется как увеличение Н-эффекта (Рис. 1А, Б).

Повышение неквантовой секреции Ах в зоне синапса вызывает усиление механизмов десенситизации ХР постсинаптической мембраны. Соответственно, у «смешанной» и «медленной» мышц наблюдается обратная картина. Увеличение силы сокращения на Кх является следствием увеличения чувствительности постсинапса к холиномиметику, отражением чего является снижение Н-эффекта (Рис. 2А, Б; 3А, Б).

**З а к л ю ч е н и е .** Таким образом, аллергическая перестройка организма вызывает изменение сократительной функции изолированных поперечно-полосатых мышц мыши. Сила сокращения (Рос\*) на КХ «быстрой» мышцы снижается, «смешанной» и «медленной» – возрастает. Изменение этого показателя имеет следующую природу. Снижение силы сокращения у «быстрой» мышцы (m. EDL) является следствием снижения чувствительности постсинаптической мембраны к холиномиметику, обусловленной увеличением неквантовой секреции Ах в зоне концевой пластинки. «Смешанная» и «медленная» мышцы демонстрирует обратную динамику как силы сокращения, так и неквантовой секреции Ах. Увеличение силы сокращения на КХ при БС у этих мышц является следствием увеличения чувствительности постсинаптической мембраны к холиномиметику, что обусловлено снижением неквантовой секреции Ах в зоне концевой пластинки. Различия в изменении сократительной функции поперечно-полосатых мышц при БС обуслов-

лены, в первую очередь, динамикой холиноопосредованных процессов возбуждения мембраны МВ.

#### Список литературы

1. Белковые спектры и фосфолипидный состав мембран, обогащенных холинорецепторами из скелетных мышц крыс в условиях сенсibilизации / А.Д. Адо [и др.] // Бюлл. эксперим. биол. Медицины. – 1984. – Т. 99 (7). – С. 84–86.
2. Ахметзянов Р.Х. Измерение силовых характеристик мышечных волокон с помощью фотоэлектрического преобразователя / Р.Х. Ахметзянов, Е.Б. Филиппов // Физиол. ж. СССР. – 1986. – Т. 72 (3). – С. 387–390.
3. Гушин И.С. Анафилаксия гладкой и сердечной мускулатуры / И.С. Гушин. – М.: Медицина, 1973. – 175 с.
4. Экспериментальная модель для разработки и оценки способов контроля немедленной аллергии / И.С. Гушин [и др.] // Патол. физиол. и эксперимент. Терапия. – 1986. – № 4. – С. 18–23.
5. Девятаев А.М. Избирательное влияние сенсibilизации на фенотип быстрой и медленной мышцы морской свинки / А.М. Девятаев, В.В. Валиуллин // Бюлл. эксперим. биол. медицины. – 1994. – № 2. – С. 191–193.
6. Возможные механизмы аллергических реакций скелетных мышц / А.М. Девятаев [и др.] // Бюлл. эксперим. биол. медицины. – 1996. – № 11. – С. 547–550.
7. Теплов А.Ю. Влияние белковой сенсibilизации на сократительные свойства «быстрых» и «медленных» мышц мыши in vitro / А.Ю. Теплов // Нижегородский медицинский журнал. – 2006. – № 3. – С. 21–24.
8. Blank S. Biochemical characteristics of mammalian diaphragms / S. Blank, V. Chen, CD. Ianuzzo // Respir Physiol. – 1988. – № 74 (1). – P. 115–25.
9. Fahim M.A. Topographic comparison of neuromuscular junctions in mouse «slow» and «fast» twitch muscles / M.A. Fahim, J.A. Holley, N. Robbins // Neuroscience. – 1984. – № 13 (1). – P. 227–235.
10. Florendo J.A. Electrophysiologic differences between mouse extensor digitorum longus and soleus / J.A. Florendo, J.F. Reger, P.K. Law // Exp Neurol. – 1983. – № 82 (2). – P. 404–412.
11. Galkin A.V. ATP but not adenosine inhibits nonquantal acetylcholine release at the mouse neuromuscular junction / A.V. Galkin [etc] // Eur. J. Neurosci. – 2001. – № 13 (11). – P. 2047–2053.

#### Сведения об авторах:

Теплов Александр Юрьевич – кандидат биологических наук, доцент кафедры патофизиологии ГОУ ВПО «Казанский ГМУ Росздрава». Тел. раб.: 8 (843) 236-05-63, дом.: 8 (843) 234-59-50, моб.: 8-904-665-78-30 e-mail: alikteplov@mail.ru

Гришин Сергей Николаевич, кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии ГОУ ВПО «Казанский ГМУ Росздрава», E-mail: sngrishin@mail.ru

Фархутдинов Альберт Мансурович, аспирант кафедры патофизиологии ГОУ ВПО «Казанский ГМУ Росздрава». Тел. раб.: 8 (843) 236-05-63, e-mail: a.fakhutdinov@gmail.ru

#### Information about the authors:

Teplov Alexander Yurievich – candidate of biology sciences, assistant professor of the Department of Pathophysiology of Kazan State Medical University, work tel.: 8 (843) 236-05-63, home tel.: 8 (843) 234-59-50, mobile phone 8-904-665-78-30, e-mail: alikteplov@mail.ru

Grishin Sergey Nikolaevich – candidate of biology sciences, assistant professor of the Department of Normal Physiology of Kazan State Medical University. E-mail: sngrishin@mail.ru

Farkhutdinov Albert Mansurovich – post-graduate student of the Department of Pathophysiology of Kazan State Medical University, work tel.: 8 (843) 236-05-63, e-mail: a.fakhutdinov@gmail.ru

УДК 616.36-036.12:616-073.7

© Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Добкес А.Л., 2010

© Ermolov S.Yu., Ermolova T.V., Dobkes A.L., 2010

## РОЛЬ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

**С.Ю. Ермолов<sup>1</sup>, Т.В. Ермолова<sup>1</sup>, А.Л. Добкес<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>Общественная организация «ДиаС», Санкт-Петербург, Россия

Ермолов С.Ю.<sup>1</sup>, Ермолова Т.В.<sup>1</sup>, Добкес А.Л.<sup>2</sup> Роль гемодинамических факторов в определении эффективности проведения плазмафереза у больных хроническими заболеваниями печени // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 110–114.

<sup>1</sup>Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (ГОУВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова Росздрава). Россия, 195067, Санкт-Петербург, К-67, Пискаревский пр., 47 Тел. (812) 543-96-09, факс: (812) 740-15-24. Эл. почта: mechnik@westcall.net; www.mechnik.spb.ru.

<sup>2</sup>Общественная организация «ДиаС». Россия. Санкт-Петербург, улица партизана Германа 22 (А) Тел. (812) 756-95-64

**Резюме:** В терапии хронических заболеваний печени широко применяется плазмаферез. Однако при проведении плазмафереза необходимо прогнозировать риск развития осложнений. Целью нашего исследования явилась разработка способа прогнозирования развития осложнений у больных хроническими заболеваниями печени вызванных воздействием плазмафереза. В основе данного способа положен метод полигепатографии. Полигепатография – метод оценки гемодинамики печени, основанный на совместном анализе нескольких реограмм (кривых кровенаполнения) портопеченочной области и кривых центрального пульса.

**Ключевые слова:** Плазмаферез; хронические заболевания печени; полигепатография; гемодинамика печени.

Ermolov S.Yu.<sup>1</sup>, Ermolova T.V.<sup>1</sup>, Dobkes A.L.<sup>2</sup> Role of hemodynamic factors in evaluation of plasmapheresis efficacy in patients with chronic liver diseases // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 110–114.

ОО «DIAS». Russia, Saint-Petersburg, Partizan German str., 22 (A), tel.: (812) 756-95-64

**S u m m a r y :** Plasmapheresis (PPh) is widely used in the treatment of chronic liver diseases (CLD). However, during the PPh it is necessary to predict the risk of complications risk. The aim of our study was to offer the method of prognosis of plasmapheresis complications at the chronic liver diseases patients. The basis of this method – polihepatography (PHG). PHG is method of estimation liver hemodynamics, based on analysis of some rheograms (waves of blood liver microcirculation) portohepatic area and waves of the central pulse.

**K e y w o r d s :** Plasmapheresis (PPh); chronic liver diseases (CLD); polihepatography (PHG); liver hemodynamics.

В настоящее время в терапии хронических заболеваний (ХЗП) широко применяются методы экстракорпоральной гемокоррекции, одним из которых является плазмаферез (ПФ) [1–10]. Однако проведение ПФ у больных ХЗП связано с большим риском развития осложнений, а эффективных способов прогнозирования риска развития осложнений у данной категории пациентов вызванных воздействием ПФ в доступной нам литературе мы не нашли.

Анализируя собственные данные и данные литературы можно отметить, что наиболее общими подходами по оценке риска развития осложнений и определяющими эффективность ПФ в настоящее время являются:

- Оценка общего состояния пациента [5].
- Динамика клинико-лабораторных показателей [3].
- Динамика морфологических данных [1].
- Оценка качества жизни и увеличение продолжительности жизни пациента. [9].

Однако использование общего состояния пациента для прогнозирования риска развития осложнений после проведения ПФ у больных хроническими забо-

леваниями печени крайней затруднительна. Во многом это связано с тем, что после проведения ПФ у больных хроническими заболеваниями печени имеют клинические признаки обострения заболевания, которые проходят на 2–4 сутки после проведения процедуры [1]. На сегодняшний день общее состояние пациента специалистами отделений экстракорпоральной гемокоррекции в большей степени используется для оценки возможности проведения ПФ. И если состояние пациента не позволяет провести ПФ (наблюдается гиповолемия, гипотония, кровотечения, септические состояния, дистрофическая стадия заболевания, выраженный атеросклероз, гипофункция эндокринных желез), то ПФ у таких больных не проводится. [3].

Прогнозирование риска развития осложнений вызванных ПФ на основе клинико-лабораторных данных тоже сопряжено с определенными трудностями [9]. В настоящее время не существует одного или нескольких клинико-лабораторных показателей, которые с высокой достоверностью могли бы прогнозировать риск развития осложнений при проведении ПФ. Поэтому прогноз риска развития осложнений в ка-

кой-то мере возможен по совокупности клинических, биохимических, и иммунологических исследований, что в свою очередь требует серьезных материальных затрат [7]. С другой стороны, у ряда больных заболеваниями печени после проведения сеансов ПФ отмечается ухудшение клинико-лабораторных показателей, нормализация которых происходит на 10–15 суток после проведения процедуры. Вследствие этого, процедуры экстракорпоральной гемокоррекции у таких больных должны занимать значительный временной интервал, что не приемлемо в условиях стационара [1]. Существенным недостатком клинико-лабораторных исследований является их инвазивность, что безусловно повышает риск заражения инфекцией и пациента и медицинского персонала.

Широко используемые в гепатологии критерии оценки гистологической картины печени так же мало пригодны для прогнозирования риска развития осложнений при проведении ПФ, так как для этой оценки необходима динамика морфологических изменений под влиянием ПФ. В то время как, даже при согласии пациента на повторные биопсии, для нормализации гистологической картины печени требуется длительный срок наблюдения (от 5–7 месяцев), а критериев прогнозирования развития осложнений после проведения ПФ по исходному морфологическому препарату в настоящее время не разработаны [2].

Использование критериев прогнозирования таких как: увеличение продолжительности ремиссии и улучшения качества жизни требует еще большей продолжительности времени наблюдений [5]. Поэтому в клинической практике для установления параметров проведения процедуры, их количества, определения временного интервала между сеансами ПФ и оценки риска развития осложнений опираются на опыт врача и его врачебную интуицию. [6].

**Цель исследования.** Разработка простого и эффективного способа прогнозирования риска развития осложнений у больных хроническими заболеваниями печени вызванных воздействием ПФ.

**Материал и методы исследования.** Для прогнозирования риска развития осложнений у больных хроническими заболеваниями печени вызванных воздействием ПФ нами была использована оценка состояния портопеченочной гемодинамики проводимая до и на следующий день после проведения сеанса ПФ (Патент № 2214158; Патент № 2218070). С этой целью нами было обследовано 40 больных (М: Ж-14: 6). Средний возраст исследуемых составил  $(34 \pm 14)$  лет. Среди этиологических факторов у 1 больных (5%) выявлен хронический гепатит В (ХГВ), у 8 человек (40%) – хронический гепатит С (ХГС), микст-инфекция – у 1 человека (2,5%), алкогольное поражение печени – у 10 человек (50%) Группу сравнения составили 20 пациентов аналогичную исследуемой группе получавшие подобную терапию включающую ПФ который проводился без учета состояния портопеченочной гемодинамики. Для постановки диагноза и оценки эффективности терапии

всем больным проводились общепринятые в гепатологии клинико-лабораторные, инструментальные методы исследований. 10 (40%) пациентам для подтверждения диагноза была проведена пункционная биопсия печени. При формулировке диагноза за основу была принята классификация МКБ № 10 и материалы международного конгресса гастроэнтерологов (Лос-Анджелес, 1994).

В качестве инструмента исследования портопеченочной гемодинамики был выбран аппаратно-программный диагностический комплекс для исследования ЭКГ, РЕО и ФВД–«Валента+». Регистрационное удостоверение № 29/02040699/0534-00 от 23.06.2000 г., внесен в государственный реестр средств измерения медицинского назначения под номером № 19266-00, разработчик Научно-производственное предприятие НЕО, г. Санкт-Петербург. И специальный комплект устройств и программ, сформированный на базе данного аппаратно-программного диагностического комплекса позволяет проводить электрофизиологическую методику исследования гемодинамики печени – полигепатографию (ПГТ) [3].

**Результаты исследования и их обсуждение.** С целью прогнозирования риска развития осложнений у больных хроническими заболеваниями печени вызванных воздействием плазмафереза до и на следующий день после проведения сеанса ПФ мы оценивали состояние портопеченочной гемодинамики методом электроимпедансографии – по методике ПГТ в основной группе и в группе сравнения. Однако данные, получаемые методом ПГТ, в группе сравнения на тактику ведения больных не влияли.

В зависимости от исходных нарушений портопеченочной гемодинамики при проведении ПГТ имели место разные изменения формы полигепатограмм в 1 и 2 отведениях (область проекции правой и левой доли печени). Так у половины исследуемых до проведения сеансов ПФ было отмечено формирование систолического коллапса. Данная форма реографических кривых типична при развитии гемодинамического блока в области портальных трактов. У остальных пациентов выявлены кривые платообразного вида характерные при нарушении венозного оттока.

При проведении сеансов ПФ форма кривых полигепатограмм претерпевала значительные изменения. Так у пациентов, у которых исходно имелись признаки развития гемодинамического блока в области портальных трактов с развитием пресинуоидальной гипертензии, после проведения сеансов ПФ менялось соотношение площадей реограмм (рис. 1). В то время как у пациентов у которых исходно были отмечены кривые платообразного вида, на фоне проведения ПФ изменялось соотношение амплитуд систолической и диастолической части (рис. 2). В третьем отведении (область проекции селезенки) ПГТ независимо от динамики полигепатограмм получаемых в 1 и 2 отведениях (область проекции правой и левой доли печени) происходило уменьшение площади диастолической части волны, что свидетельствовало о улучшении ве-



Рис. 1. Изменения реографических волн 1 отведения при проведении ППГ при проведении ПФ у больных при формировании гемодинамического блока в области портальных трактов.

1 – РЕО до терапии. 2 – РЕО после ПФ

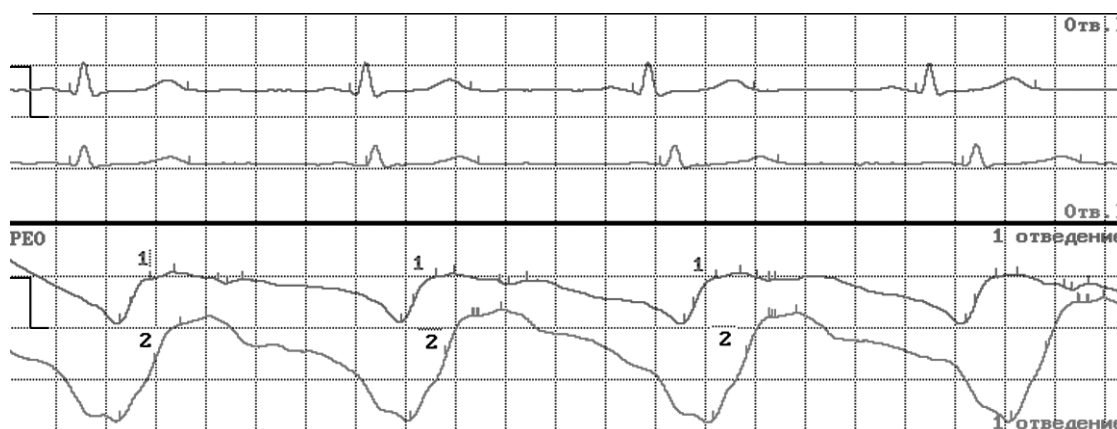


Рис. 2. Изменения реографических волн 1 отведения при проведении ППГ при проведении эфферентной гемокоррекции у больных при формировании гемодинамического блока в области центральных печеночных вен

1 – РЕО до терапии 2 – РЕО. после ПФ

нозного оттока из селезенки, об уменьшении признаков портальной гипертензии.

При проведении исследования нами было установлено, что при наличии систолического коллапса в первом и втором отведениях с целью прогнозирования риска развития осложнений вызванных воздействием ПФ необходимо вычислять соотношение площадей, а при его отсутствии соотношение амплитуд систолической и диастолической части реоволны и при динамике изменений отношении площадей, превышающего 55% или отношении амплитуд, превышающего 40% прогнозируют дальнейшее проведение плазмафереза как неблагоприятное (Патент № 2321337).

В таблице 1 и 2 приведены статистические данные реографических признаков прогнозирования риска развития осложнений вызванных воздействием ПФ у пациентов и у которых оценка осуществлялась на основании динамики показателей соотношения систо-

лической и диастолической части волны кровенаполнения печени полученных методом ППГ.

В таблице 3 приведены основные клинко-лабораторные данные методов экстракорпоральной гемокоррекции с учетом и без учета портопеченочной гемодинамики.

Данные примеры наглядно показывают, что у больных ХЗП до и после каждого сеанса ПФ необходимо оценить состояние портопеченочной гемодинамики методом ППГ. При наличии систолического коллапса в первом и втором отведениях необходимо вычислять соотношение площадей, а при его отсутствии соотношение амплитуд систолической и диастолической части реоволны и при динамике изменений отношении площадей, превышающего 55% или отношении амплитуд, превышающего 40% прогнозируют дальнейшее проведение плазмафереза как неблагоприятное. На наш взгляд динамика изменений полигепатограмм на фоне проведения ПФ, как метода экстракорпоральной гемокоррекции находит объясне-

Таблица 1

Динамика изменений отношений амплитуд

Пациент	Hs/Hd [%]				Динамика $C_1-C_2$ / $C_1$ [%]	
	До лечения ( $C_1$ )		После лечения ( $C_2$ )		отв.	отв.
	отв. 1	отв. 2	отв. 1	отв. 2		
1	21	25	35	31	70	24
2	33	38	42	45	27	18
3	25	32	37	38	48	18
4	28	31	37	42	32	35
5	52	51	64	67	24	32
6	24	27	37	43	53	60
7	35	42	63	67	80	59
8	43	48	60	61	39	27
9	62	71	73	83	17	16
10	34	40	60	69	76	72
Среднее значение					46,6	36,1
Стандартное отклонение от среднего					21,5	19,7
Вероятность отсутствия эффекта не более					0,05	0,10

Примечание. Где Ss – площадь под систолической частью реограммы; Sd – площадь под диастолической частью реограммы

ние в том, что с точки зрения гемодинамики ПФ необходимо рассматривать как метод, приводящий к снижению объема циркулирующей плазмы (ОЦП). В ответ на снижение ОЦП происходит усиление насосной функции правых отделов сердца за счет активации симпатико-адренергического, что сопровождается интенсификацией печеночного кровотока и улучшением внутривенной гемодинамики. Кроме того, снижения ОЦП до 20% компенсируется выходом в со-

Таблица 2

Динамика изменений отношений амплитуд

Пациент	Hs/Hd [%]				Динамика $C_1-C_2$ / $C_1$ [%]	
	До лечения ( $C_1$ )		После лечения ( $C_2$ )		отв.	отв.
	отв. 1	отв. 2	отв. 1	отв. 2		
1	120	110	85	86	29	21
2	118	141	73	94	38	31
3	125	137	97	83	22	39
4	108	106	101	72	6	32
5	152	143	89	76	41	46
6	142	150	94	98	34	35
7	151	140	100	96	34	31
8	96	101	88	83	8	18
9	102	113	75	80	26	29
10	145	155	89	99	38	36
Среднее значение					27,6	31,8
Стандартное отклонение от среднего					12,7	8,2
Вероятность отсутствия эффекта не более					0,05	0,005

Примечание. Где Hs – высота систолической волны реограммы, а Hd – высота диастолической волны реограммы

судистое русло внутриклеточной жидкости с содержащимися в ней патологическими агентами и токсическими веществами, что ведет к деблокированию биологических систем детоксикации печени. Дальнейшее проведение ПФ приводит к снижению ОЦП и нарастанию нарушений портальной и центральной гемодинамики развитию связанных с этим осложнений.

Таблица 3

Сравнительная эффективность способа прогнозирования риска развития осложнений, вызванных воздействием плазмафереза у больных хроническими заболеваниями печени и способа прототипа (биохимические и иммунологические данные)

Показатели	Контрольная группа здоровые	Основная группа $N_1 = 20$ (количество сеансов 3–6)			Группа сравнения $N_2 = 20$ (количество сеансов 4–8)		
		До терапии	После Терапии	P	До терапии	После терапии	P
Общий белок, г/л	70,7 ± 2,9 (100 ± 4%)	68,9 ± 1,21 (97,5%)	66,8 ± 2,91 (94,5%)	P > 0,05	69,1 ± 1,56 (97,7%)	56,3 ± 1,42 (79,6%)	p < 0,01
Сулемовая проба, мл.	1,9 ± 0,1 (100 ± 5,3%)	1,32 ± 0,08 (69,5%)	1,41 ± 0,07 (74,2%)	P > 0,05	1,41 ± 0,08 (74,2%)	1,40 ± 0,06 (73,7%)	P > 0,05
Тимоловая проба, ед	30,3 ± 2,9 (100 ± 9,6%)	62,1 ± 3,12 (205%)	43,2 ± 3,68 (142,5%)	P < 0,02	58,1 ± 6,73 (191,7%)	50,1 ± 4,57 (165,3%)	P > 0,05
Альбумины%	58,9 ± 2,5 (100 ± 4,2%)	45,6 ± 1,24 (77,5%)	56,1 ± 1,56 (95,2%)	P < 0,01	44,2 ± 1,5 (75%)	33,1 ± 1,01 (56,2%)	P < 0,01
Гамма-глобулины%	18,5 ± 0,6 (100 ± 3,2%)	31,6 ± 1,08 (171%)	22,3 ± 1,16 (121%)	P < 0,01	34,1 ± 1,18 (184%)	23,3 ± 1,23 (126%)	P < 0,01
Билирубин, мкмоль/л	14,6 ± 0,02 (100 ± 0,2%)	37,2 ± 3,14 (255%)	18,9 ± 2,41 (129%)	P > 0,05	39,4 ± 4,51 (270%)	18,1 ± 4,21 (124,%)	P > 0,05
АсАТ, ммоль/ч-л	0,4 ± 0,03 (100 ± 7,5%)	1,23 ± 0,10 (308%)	0,73 ± 0,08 (183%)	P < 0,01	1,08 ± 0,08 (270%)	1,1 ± 0,07 (275%)	P > 0,05

Таблица 3 (продолжение)

Сравнительная эффективность способа прогнозирования риска развития осложнений, вызванных воздействием плазмафереза у больных хроническими заболеваниями печени и способа прототипа (биохимические и иммунологические данные)

Показатели	Контрольная группа здоровые	Основная группа N <sub>1</sub> = 20 (количество сеансов 3–6)			Группа сравнения N <sub>2</sub> = 20 (количество сеансов 4–8)		
		До терапии	После Терапии	Р	До терапии	После терапии	Р
АлАт ммоль/ (ч-л)	0,3 ± 0,02 (100 ± 6,7)	3,15 ± 0,09 (1050%)	1,24 ± 0,03 (413%)	P < 0,01	2,94 ± 0,09 (980%)	1,5 ± 0,87 (500%)	P > 0,05
ИК. оп. ед.	0,09 ± 0,012 (100 ± 13,3%)	0,58 ± 0,07 (644%)	0,34 ± 0,4 (378%)	P < 0,01	0,60 ± 0,04 (667%)	0,28 ± 0,03 (311%)	P < 0,01
Ig G г/л	11,5 ± 9,76 (100 ± 6,6%)	19,4 ± 1,36 (169%)	13,0 ± 0,81 (113%)	p < 0,01	17,2 ± 0,56 (150%)	12,9 ± 0,06 (112%)	p < 0,01

## В ы в о д ы

1. Полигепатография (ПГГ) – простой доступный и необременительный для больного метод оценки состояния портوپеченочной гемодинамики.

2. Оценка портوپеченочной гемодинамики методом ПГГ может быть положена в основу прогнозирования риска развития осложнений вызванных воздействием ПФ у больных хроническими заболеваниями печени.

3. При наличии систолического коллапса в первом и втором отведениях ПГГ необходимо вычислять соотношение площадей, а при его отсутствии соотношение амплитуд систолической и диастолической части револуны и при динамике изменений отношении площадей, превышающего 55% или отношении амплитуд, превышающего 40% прогнозируют дальнейшее проведение ПФ как неблагоприятное.

## Список литературы

1. Ермолов С.Ю. Роль немедикаментозных методов в комплексной терапии больных хроническими заболеваниями печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1997–18 с.

## Сведения об авторах:

Ермолов Сергей Юрьевич- кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по терапии клинической больницы Петра Великого. Тел. Раб 8 (812) 543-03-42, моб.: +7 (921) 932-83-63. E-mail: PGG2005@rambler.ru

Ермолова Татьяна Владиславовна кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФПК ГОУВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова Росздрава. Тел. Раб. 8 (812) 510-94-55, моб.: +7 (921) 913-42-01. E-mail: t.v.butterfly@rambler.ru

Добкес Александр Львович- зам генерального директора по развитию общественной некоммерческой региональной организации «ДИАС» раб.: 8 (812) 431-88-82, моб.: +7 (911) 910-65-68. e-mail: dobkesal@mail.ru

## Information about the authors:

Ermolov S.-PhD, Head of St.-Petersburg Mechnikov's Hospital. Tel. mob.:+79219328364, Tel.: +78125430342. E-mail: PGG2005@rambler.ru.

Ermolova T. – PhD, Associate Professor of St.-Petersburg State Mechnikov's Medical Academy, Internal Diseases Department, Tel.mob.: +79219134201, Tel.: +78125454747. E-mail: t.v.butterfly@rambler.ru.

Dobkes A.- General Chief of public noncommercial regional organization «DIAS». Tel.: +78124318882, Tel.mob.: +79119106568, e-mail: dobkesal@mail.ru.

2. Ермолов С.Ю., Шабров А.В., Добкес А.Л. Полигепатография. Гемодинамика. + Гепатит // СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007.– 324 с.

3. Зиновьева Е.Н. Клиническая оценка плазмафереза и криоафереза в комплексном лечении больных хроническими заболеваниями печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1999.– 26 с.

4. Курдыбайло Ф.В., Колмаков В.Н., Радченко В.Г., Нечаев В.В. Влияние гемосорбции на клиническое течение хронических заболеваний печени // Врачебное дело.– 1988.– № 7.– С 60–63.

5. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии.– СПб.: Диалект, 2005.– 864 с.

6. Радченко В.Г., Шабров А.В., Нечаев В.В. Хронические заболевания печени. СПб.: Лань, 2000.– 190 с.

7. Лопухин Ю.М. Гемосорбция. (2 издание, переработанное и дополненное).– М.: Медицина, 1985.– 288 с.

8. Литвинов А.С. Клиническая оценка гемосорбции в лечении хронических гепатитов и циррозов печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.– Л., 1986.– 21 с.

9. Шабров А.В., Радченко В.Г., Ермоловым С. Ю и др. Эффективная терапия в комплексном лечении больных хроническими заболеваниями печени // СПб.: Ладога, 2000.53 с.

10. Lenz K., Buder R., Fritsch N., Gegenhuber A., et al. The Artificial Liver – Liver Support Systems // European Surgery.– 2008.– Vol. 34.– Issue 3.– P. 194–198.

УДК 616.36-004-07

© В.Б. Гриневич, Е.Н. Лаптева, Д.В. Егоров, Ю.А. Кравчук, 2010

© V.B. Grinevich, E.N. Lapteva, D.V. Egorov, Y.A. Kravchuk, 2010

## ОЦЕНКА ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА У БОЛЬНЫХ ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ МЕТОДОМ ДВУХЧАСТОТНОГО БИОИМПЕДАНСНОГО АНАЛИЗА

В.Б. Гриневич<sup>1</sup>, Е.Н. Лаптева<sup>2</sup>, Д.В. Егоров<sup>1</sup>, Ю.А. Кравчук<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования,  
Санкт-Петербург, Россия

Гриневич В.Б.<sup>1</sup>, Лаптева Е.Н.<sup>2</sup>, Егоров Д.В.<sup>1</sup>, Кравчук Ю.А.<sup>1</sup> Оценка индекса массы тела методом двухчастотного биоимпедансного анализа у больных декомпенсированным циррозом печени // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 115–118.

<sup>1</sup>Федеральное государственное образовательное учреждение «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (ФГОУ ВПО Росздрава). Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Боткинская, 19/21. Тел.: 8 (812) 271-87-28, факс: 8 (812) 271-87-28.

<sup>2</sup>Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (ГОУ ДПО СПб МАПО Росздрава). Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. Тел.: 8 (812) 272-52-06, факс: 8 (812) 273-00-39. Эл. адрес: admin@maps.spb.ru

**Резюме:** На основе разработанной биофизической модели тела, методом биоимпедансного анализа у 129 больных декомпенсированным циррозом печени определено количество асцитической жидкости в брюшной полости, с учетом которой рассчитаны масса тела и индекс массы тела. Установлено наличие гипотрофии у 55,8% обследованных больных. Степень гипотрофии ассоциировалась со стажем злоупотребления алкоголем, накоплением радиофармпрепарата в селезенке, размерами печени и селезенки, окружностными и калиперометрическими данными.

**Ключевые слова:** цирроз печени; асцит; индекс массы тела; биоимпедансный анализ.

Grinevich V.B.<sup>1</sup>, Lapteva E.N.<sup>2</sup>, Egorov D.V.<sup>1</sup>, Kravchuk Y.A.<sup>1</sup> Estimation of the index of body's mass by the method of two-frequency bioelectrical impedance analysis at the patients with decompensative cirrhosis of the liver // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 115–118.

<sup>1</sup>Federal State Educational Establishment «Medical Military Academy name S.M. Kirova». Russia, 194044, St.-Petersburg, Botchina str., 19/21, tel.: 8(812) 271-87-28, fax: 8(812) 271-87-28.

<sup>2</sup>State Educational Establishment for Additional Professional Training «Saint-Petersburg Medical Academy for Post-Diploma Training of the Federal Agency for Public Health and Social Development of the Russian Federation». Russia, 191015, Kirochnaya str., 41, tel.: 272-52-06, fax: 273-00-39, e-mail: admin@maps.spb.ru

**Summary:** On the basis of worked out biophysical body's model, by the method of bioelectrical impedance analysis, it was determined at 129 patients with decompensated liver's cirrhosis the quantity of aesthetic liquid in the abdominal cavity. Taking that into account, the body's mass and the index of body's mass were calculated. It was determined that 55,8% examined patient had got hypotrophy. The degree of hypotrophy was associated with the length of alcohol's abuse, with accumulation of radiopharmpreparation in the spleen, with dimensions of the liver and the spleen, with circumference and coliperometric facts.

**Key words:** cirrhosis of the liver; ascites; index mass body; bioelectrical impedance analysis.

**Х**ронические диффузные заболевания печени по-прежнему остаются особенно острой проблемой в клинике внутренних болезней, что связано с ростом заболеваемости ими и высокими показателями смертности [8]. Цирроз печени (ЦП) занимает лидирующие позиции среди причин смертности от болезней органов пищеварения в возрасте от 20 до 60 лет, исключая онкологию [5]. В развитых странах ЦП входит в число шести основных причин смерти у лиц в возрасте 35–64 лет и составляет от 14 до 30 случаев на 100000 населения [11]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), в мире ежегодно умирает от ЦП более 300000 человек [4, 9]. Возникновение асцита при ЦП считают неблагоприятным прогностическим фактором декомпенсации заболевания, связанным с 50%-ной летальностью в течение последующих двух лет [12, 17, 18].

Поражения печени любой этиологии (вирусные, медикаментозные, алкогольные, токсические) приводят к нарушению функций органа [10]. При ЦП происходит глубокое нарушение обмена основных питательных веществ в организме и развивается трофологическая недостаточность, характеризующаяся дисбалансом между потребностями организма и доступностью питательных веществ [7, 8]. Недостаточность питательных веществ постепенно прогрессирует от истощения их запасов в тканях до биохимических и функциональных изменений [6]. При этом истощение белка скелетных мышц и внутренних органов (печени, желудочно-кишечного тракта, почек и сердца) обычно развивается пропорционально потере массы тела. Вследствие прогрессирующей белково-энергетической недостаточности, нарушаются функции органов, происходят необратимые изменения в организме, приводящие к летальному исходу [1].



Характеристика питания больных декомпенсированным ЦП включена в диагностические критерии класса заболевания по Чайлду [11], однако объективная оценка статуса питания и степени его нарушения у пациентов с выраженным асцитом затруднена, прежде всего, из-за сложности определения количества избыточной внеклеточной жидкости в брюшной полости, которая значительно увеличивает массу тела и искажает основные ростовые показатели (индекс массы тела).

В настоящее время из широкого арсенала методов оценки статуса питания у больных декомпенсированным ЦП наиболее перспективным может быть метод биоимпедансного анализа, требующий, однако, разработки адекватной биофизической модели состава тела [13, 19].

В этой связи важной задачей является совершенствование методов оценки статуса питания пациентов с декомпенсированным ЦП, изучение особенностей статуса питания у таких больных для определения дальнейшего прогноза течения заболевания и оптимизации терапии.

**Ц е л ь и с с л е д о в а н и я .** Оценка массы тела и индекса массы тела у больных декомпенсированным ЦП методом биоимпедансного анализа.

**М а т е р и а л и м е т о д ы и с с л е д о в а н и я .** Проведено обследование 129 больных с декомпенсированным ЦП классов В и С по Чайлд-Пью – 81 мужчина и 48 женщин, средний возраст которых составил  $(50,4 \pm 11,6)$  лет).

Всем включенным в исследование лицам проводили регистрацию двухчастотной сегментарной биоимпедансометрии. Оценивали показатели сопротивления всего тела, груди, живота, верхних и нижних конечностей на низких (НЧ – 28 кГц) и высоких частотах (ВЧ – 115 кГц). На основе этих данных, с учетом формул новой модели, вычислялось количество асцитической жидкости в брюшной полости и, с ее учетом, вычислялись масса тела и индекс массы тела (ИМТ). Для регистрации импеданса на НЧ и ВЧ, расчета показателей водных секторов использовались технические и программные средства, разработанные НТЦ «Диамант» (Санкт-Петербург). Аппаратная часть реализована в виде прибора «Диамант», подключаемого к персональному компьютеру.

Реографическое исследование проводилось натощак, на фоне предшествующего обычного пищевого режима. Пациенту предварительно объясняли характер процедуры. Исследование проводилось после 20-минутного отдыха в кабинете с наложенными электродами при температуре окружающего воздуха 20–22° С. Запись выполнялась на фоне обычного дыхания в положении лежа.

Для определения объема асцитической жидкости в брюшной полости у больных с декомпенсированным ЦП была разработана адекватная биофизическая модель тела больного, отличная от традиционно применяемой цилиндрической модели, достаточной для

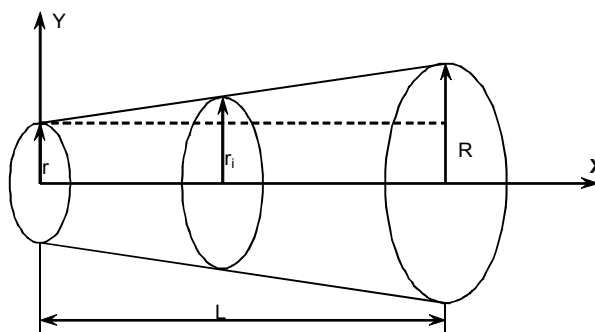


Рис. 1. Биофизическая модель живота больного декомпенсированным циррозом печени

оценки лишь небольших объемов внеклеточной жидкости [2, 3, 14, 15, 16, 20, 21, 22].

Предлагаемая модель представляет собой усеченный конус (рис. 1), геометрическими параметрами которого являются:

1. Межэлектродные расстояния –  $L$ ;
2. Окружность большего основания (аналог окружности живота);
3. Окружность меньшего основания (аналог окружности туловища в точке установки измерительного электрода);
4.  $\rho$  – удельное сопротивление жидкости в межэлектродном пространстве.

Зависимость объема ( $V$ ) от измеренного сопротивления ( $R_\Omega$ ) представлялась как:

$$V = \frac{\pi l}{3} \times \left( \frac{\rho^2 l^2}{R_\Omega^2 \pi^2 r^2} + \frac{\rho l}{R_\Omega \pi} + r^2 \right)$$

Анализ полученных данных проводился с помощью программ Microsoft Excel 2000 пакета «Статистика», версия 6.0. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$  по критерию Стьюдента для непрерывных переменных.

**Р е з у л ь т а т ы и с с л е д о в а н и я и и х о б с у ж д е н и е .** Все больные, с учетом рассчитанного при помощи биоимпедансного анализа ИМТ, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, распределены на 4 группы, как показано на рисунке 2.

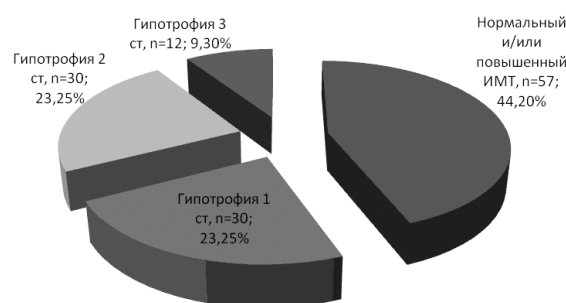


Рис. 2. Распределение гипотрофии у обследованных больных с декомпенсированным ЦП, n (%)

При этом ИМТ имел прямую корреляционную связь со стажем злоупотребления алкоголем ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,001$ ), что согласуется с литературными данными о прогрессивном снижении массы тела в зависимости от длительности употребления этанола. Ассоциации между ИМТ и процентом накопления радиофармпрепарата в селезенке ( $p = 0,015$ ;  $r = 0,53$ ), размерами печени ( $p = 0,00007$ ;  $r = 0,53$ ) и селезенки ( $p = 0,000002$ ;  $r = 0,65$ ) свидетельствуют о снижении функции печени вследствие прогрессирования фиброзных изменений в паренхиме органа, видимым проявлением которого становится уменьшение мышечной массы тела – окружности мышц плеча ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,6$ ); окружности шеи ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,69$ ); запястья ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,84$ ); предплечья ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,75$ ); плеча ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,74$ ), жирового компонента состава тела обследованных больных – кожно-жировые складки трицепса ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,62$ ); лопатки ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,63$ ); передней поверхности плеча ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,53$ ); передней поверхности предплечья ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,46$ ); передней поверхности груди ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,54$ ); боковой поверхности живота ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,52$ ). Также имело место нарушение состава микробиоценоза кишечника, при этом выраженность гипотрофии была связана со снижением бифидобактерий ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,73$ ), лактобактерий ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,69$ ), бактероидов ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,68$ ) и ростом клостридий ( $p < 0,001$ ;  $r = -0,67$ ).

#### В ы ы о д ы :

1. Модифицированный метод биоимпедансного анализа позволяет определить количество асцитической жидкости у больных декомпенсированным циррозом печени, что дает возможность расчета массы тела, за вычетом избыточной внеклеточной жидкости в брюшной полости.

2. У больных декомпенсированным циррозом печени при оценке индекса массы тела гипотрофия определялась у 55,8%, при этом I степень гипотрофии была установлена у 23,25% больных, II степень – у 23,25% больных, III степень – у 9,3% обследованных.

3. Степень гипотрофии ассоциировалась со стажем злоупотребления алкоголя ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,001$ ), процентом накопления радиофармпрепарата в селезенке ( $p = 0,015$ ;  $r = 0,53$ ), размерами печени ( $p = 0,00007$ ;  $r = 0,53$ ) и селезенки ( $p = 0,000002$ ;  $r = 0,65$ ), окружностями и калиперометрическими данными, нарушениями микробно-тканевого компелкса.

#### Список литературы

1. Буклис Э.Р. Коррекция трофологического статуса у больных циррозом печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.: Мат. VIII Рос. конференции «Гепатология сегодня». – 2003. – Т. 17, № 5. – С. 53–57.
2. Жолинский А.В. Нутритивная поддержка в коррекции компонентного состава тела при перитоните // дисс. канд. мед. наук. – М., 2007. – 135 с.

3. Иванов Г.Г., Сыркин А.Л., Дворников В.Е. и др. Мультичастотный сегментарный биоимпедансный анализ в оценке изменений объема водных секторов организма // Анест. и реан. – 1999. – № 2. – С. 41–47.

4. Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия в гепатологии / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, А.О. Бугаев и др. – М.: Литтерра, 2009. – 296 с.

5. Ивашкин В.Т. Гастроэнтерология: национальное руководство / В.Т. Ивашкин. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2006. – 704 с.

6. Костюченко А.Л., Железный О.К., Шведов А.Г. Энтеральное искусственное питание в клинической медицине. – Петрозаводск: «ИнтелТек», 2001. – 208 с.

7. Мартинчик А.Н., Маев И.В., Петухов А.Б. Питание человека (основы нутрициологии). – М., 2002. – 572 с.

8. Подымова С.Д. Болезни печени. 3-е издание. – М.: Медицина, 1998. – 544 с.

9. Хазанов А.И. Эволюция этиологических факторов циррозов печени по результатам 60-летних наблюдений за больными в крупном многопрофильном стационаре / А. И. Хазанов // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т. 11, № 5. – С. 56–61.

10. Хорошилов И.Е. Руководство по парентеральному и энтеральному питанию / Под ред. И.Е. Хорошилова. – СПб.: «Нордмед-Издат», 2000. – 376 с.

11. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практ. руководство: пер. с англ. / Ш. Шерлок, Дж. Дули. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 864 с.

12. Bosetti C. Worldwide mortality from cirrhosis: An update to 2002 / Bosetti C., Levi F., Lucchini F. et al. // Hepatol. – 2007. – Vol. 46. – P. 827–839.

13. Cable E., de Leon R., Planas R. Reliability of bioelectric impedance analysis as a method of nutritional monitoring in cirrhosis with ascites // Gastroenterol Hepatol. – 1995. – Vol. 18, № 7. – P. 359–65.

14. Chumlea W.C. Anthropometric and body composition assessment in dialysis patients // Semin Dial. – 2004, Nov-Dec. – Vol. 17 (6). – P. 466–70.

15. Ganion V., Rhodes M., Stadler R.W. Intrathoracic impedance to monitor heart failure status: a comparison of two methods in a chronic heart failure dog model. Congest Heart Fail. 2005 Jul-Aug; 11 (4): 177–81, 211. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2005 Jun; 15 (3): S. 198–203.

16. Lindley E., Devine Y., Hall L., Cullen M., Cuthbert S., Woodrow G., Lopot F. A ward-based procedure for assessment of fluid status in peritoneal dialysis patients using bioimpedance spectroscopy. Perit Dial Int. 2005 Feb; 25 Suppl 3: S. 46–8.

17. Mendez-Sanchez N. Worldwide mortality from cirrhosis / N. Mendez-Sanchez, A. R. Villa, D. Zamora-Valdes et al. // Ann. Hepatol. – 2007. – Vol. 6. – P. 194–195.

18. Moore K. P. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis / K. P. Moore, G. P. Aithal // Gut. – 2006. – Vol. 55. – P. 1–12.

19. Morgan M.Y., Madden A.M. The assessment of body composition in patients with cirrhosis // Eur. J. Nucl. Med. – 1996. V. 23, № 2. P. 213–225.

20. Noskov V.B., Kotov A.N. Impedancimetry of the hydration status and body composition of head-down tilted males. Aviakosm Ekolog Med. 2005 Jul-Aug; 39 (4): 41–5.

21. Piccoli A. Whole body-single frequency bioimpedance. Contrib. Nephrol. 2005; 149: 150–61.

22. Zaluska W., Malecka T., Mozul S. Whole body versus segmental bioimpedance measurements (BIS) of electrical resistance (Re) and extracellular volume (ECV) for assessment of dry weight in end-stage renal patients treated by hemodialysis. Przegl Lek. 2004; 61 (2): 70–3.

## Сведения об авторах:

Гриневи́ч Влади́мир Бори́сови́ч – доктор медицинских наук, профессор, заведующий 2-й кафедрой терапии (усовершенствования врачей) ВМедА. Тел. раб.: 8 (812) 271-87-28.

Лапте́ва Еле́на Никола́евна – доктор медицинских наук, профессор, консультант МАПО. Тел. раб.: 8 (812) 235-26-63, 8 (812) 235-09-47.

Егоров Де́нис Влади́мирови́ч – адъюнкт при 2-й кафедре терапии (усовершенствования врачей) ВМедА. Тел. моб.: 8-905-268-48-62. E-mail: d.egorov@mail.ru

Кра́вчу́к Ю́рий Але́ксе́евич – кандидат медицинских наук, преподаватель 2-й кафедры терапии (усовершенствования врачей) ВМедА. Тел. раб.: 8 (812) 271-87-28, моб.: 8-911-215-80-33. E-mail: drkravchuk@rambler.ru

## Information about the author(s):

Grinevich Vladimir Borisovich – doctor of medicine, head of the 2 department therapy (improved doctors) MMA, mobile tel.: 8(812) 271-87-28.

Lapteva Elena Nicolaevna – doctor of medicine, consultant MAPE, work tel.: 8(812) 235-26-63, 8(812) 235-09-47.

Egorov Denis Vladimirovich – postgraduated of the 2 department therapy (improved doctors) MMA, work tel.: 8-905-268-48-62. E-mail: d.egorov@mail.ru.

Kravchuk Yriy Alecsseevich – candidate of medical sciences, assistant-professor of the 2 department therapy (improved doctors) MMA, work tel.: 8(812) 271-87-28, моб. 8-911-215-80-33. E-mail: drkravchuk@rambler.ru

УДК 616.5-006.6-018

© И.Н. Чупров, 2010

© I.N. Chuprov, 2010

## КОМПЛЕКСНАЯ СОВРЕМЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ

**И.Н. Чупров**

*Санкт-Петербургская государственная медицинская академия последипломного образования,  
Санкт-Петербург, Россия*

Чупров И.Н. Комплексная современная характеристика базально-клеточного рака кожи // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 118–121.

Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия последипломного образования», Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, тел.: 8-812-303-50-00, факс: 8-812-303-50-35.

**Резюме:** Представлена современная характеристика морфологических особенностей базально-клеточного рака кожи (БКРК) – одного из наиболее частых новообразований кожи. Клинические проявления БКРК значительно варьируют в зависимости от гистотопографического варианта БКРК, а также пролиферативной активности опухолевой паренхимы и стромальной реакции. Эти морфологические маркёры могут иметь прогностическое значение для разных вариантов БКРК.

**Ключевые слова:** базально-клеточный рак; кожа; иммуногистохимия.

Chuprov I.N. The updated complex description of the skin basal cell carcinoma // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P.

Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia, 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41, tel.: 8-812-303-50-00, fax: 8-812-303-50-35.

**Summary:** The contemporary complex characteric of the skin basal cell carcinoma (SBCC), one of the most frequent neoplasm, is present. The clinical course of the SBCC strongly depends on the topographic form, proliferative activity and stromal reactions. The prognostic value of these morphological markers is discussed.

**Keywords:** skin; basal cell carcinoma; immunohistochemistry.

**Б**азально-клеточный рак кожи (БКРК) является одним из самых частых новообразований [1, 2, 3, 14]. В изучении БКРК за последние годы успешно разрешаются актуальные вопросы дифференциальной диагностики, клинко-морфологической оценки, прогноза [4]. Обширная литература, посвященная изучению гистологических особенностей БКРК, связана в подавляющем большинстве с разносторонней морфологической оценкой опухолевой паренхимы. При этом все другие компоненты опухолевого роста – строма опухоли, неоангиогенез, реакция эффекторных клеток – в разных вариантах БКРК изучены недостаточно.

Лишь небольшое число исследований посвящено детальному анализу этой проблемы, с изучением

стромы опухоли с позиций сложных взаимоотношений составляющих ее компонентов [11].

Данные литературы с очевидностью свидетельствуют о широком спектре биологического поведения БКРК: от существующих годами и десятилетиями неинвазивных форм до агрессивных вариантов с глубоким местным деструктирующим ростом [6].

**Цели исследования.** Проведение комплексного сравнительного клинко-морфологического, топографического, количественного и качественного изучения паренхиматозно-стромальных отношений в различных вариантах базально-клеточного рака кожи с выявлением групповых и вариантных критериев индивидуального прогноза.

**Материал и методы исследования.** Для изучения нами был выбран материал из нескольких разнопрофильных учреждений с целью уменьшения специфики выбора различных форм и локализаций опухолей.

Параллельно или ретроспективно проводился анализ медицинской документации. За период с 1993 года по 2008 год были изучены 2031 случай у 1993 больных. Возраст пациентов охватывал широкий спектр и колебался от 19 до 97 лет (средний –  $69,9 \pm 5,9$  лет; для мужчин –  $69,8 \pm 5,8$  лет, для женщин  $70,0 \pm 5,9$  лет).

Количество опухолей у одного человека колебалось от 1 до 124 (синдром Горлина-Гольтца). Оценка образований была проведена по различным клиническим, морфологическим, иммуногистохимическим и морфометрическим показателям с использованием методов вариационной статистики.

Группа морфологических показателей БКРК: гистологический вариант и гистотопографический тип роста, уровень инвазивного роста (по аналогии с предложенным Clark для злокачественных меланом), наличие перинеуральной инвазии, присутствие структур опухоли в крае резекции. Рубрикация изученных случаев проведена в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) 2006 года.

После стандартной процедуры приготовления гистологические срезы окрашивались гематоксилин и эозином, пикрофуксином по методу ван Гизона, толудиновым синим.

Иммуногистохимическая реакция проводилась в 47 случаях БКРК с различными гистотопографическими типами роста (поверхностных – 4, крупноподулярных – 20, мелкоподулярных – 13, инфильтративных – 10) с использованием первичных моноклональных антител к протеинам p53, Ki-67, bcl-2, виментину, десмину, Е-кадгерину, цитокератинам 8, 19, CD4, CD8, CD68, CD31, VEGF, коллагену IV типа.

Морфометрическое исследование производилось с помощью окулярной сетки, микрообъектива и программы «Видеотест Морфология 5.0» и включало определение ряда цитологических характеристик опухолевой паренхимы в различных ГТТР БКРК: соотношение площади опухолевой стромы и паренхимы, средний максимальный размер гнезд опухолевых клеток, средний диаметр опухолевых клеток, ядерно-цитоплазматическое соотношение, максимальный и минимальный диаметр ядер опухолевых клеток, индекс удлинённости ядер опухолевых клеток.

Статистическую обработку данных проводили на компьютере IBM PC с процессором Intel Celeron 3,2 ГГц с применением методов вариационной статистики программы Microsoft Excel XP. Для сопоставления морфологических характеристик и клинических данных в разных группах были использованы непараметрические статистические методы, включающие точный критерий Фишера, классический критерий  $\chi^2$  по Пирсону, U-критерий Манна-Уитни и метод Краскела-Уоллиса.

Значимость различий между отдельными группами считали статистически достоверной при значении «р» не больше 0,05. Выявлялись корреляционные связи между признаками. Статистически значимыми считались данные при значении абсолютного значения коэффициента корреляции «r» не менее 0,4.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Корреляционный анализ включал изучение парных связей между различными клиническими и морфологическими признаками.

Первая группа параметров для оценки парных корреляционных связей включала в себя клинические показатели (локализация и максимальный размер образования, длительность существования опухоли от начала возникновения до ее иссечения, наличие изъязвления, частота и быстрота развития рецидивов). Более частые рецидивы были характерны для БКРК с локализацией в области головы ( $r = 0,60$ ,  $p = 0,038$ ), с крупными (более 2 см) размерами ( $r = 0,50$ ,  $p = 0,041$ ), с быстрым темпом роста первичной опухоли ( $r = -0,66$ ,  $p = 0,024$ ) и быстрым развитием рецидивов ( $r = -0,69$ ,  $p = 0,026$ ).

Изъязвление чаще развивалось в опухолях, локализовавшихся в области туловища ( $r = 0,55$ ,  $p = 0,044$ ), имевших крупные (более 2 см) размеры ( $r = 0,66$ ,  $p = 0,030$ ), обладавших быстрым темпом роста ( $r = -0,49$ ,  $p = 0,047$ ).

Более быстрое развитие БКРК ассоциировалось с крупными (более 2 см) размерами опухоли ( $r = 0,71$ ,  $p = 0,021$ ), столь же стремительным формированием в дальнейшем рецидивов ( $r = 0,42$ ,  $p = 0,047$ ).

Вторая группа параметров для оценки парных корреляционных связей включала в себя морфологические показатели. Перинеуральная инвазия БКРК коррелировала с инфильтративным типом роста опухоли ( $r = 0,79$ ,  $p = 0,019$ ), глубоким инвазивным ее ростом ( $r = 0,61$ ,  $p = 0,035$ ), наличием остатков опухолевой ткани в краях резекции ( $r = 0,54$ ,  $p = 0,039$ ).

Инфильтративный гистотопографический тип роста БКРК ассоциировался с глубоким инвазивным ростом ( $r = 0,74$ ,  $p = 0,023$ ) и наличием остатков опухолевой ткани в краях резекции ( $r = 0,63$ ,  $p = 0,033$ ).

Остатки опухолевой ткани в краях резекции также чаще встречались при БКРК с глубоким инвазивным ростом ( $r = 0,57$ ,  $p = 0,037$ ).

Третья группа параметров включала в себя сравнение клинических и морфологических показателей (табл. 1). Более крупные размеры образования оказались у нодулярного БКРК ( $r = 0,54$ ;  $p = 0,05$ ) и при локализации опухоли вне головы и шеи ( $r = 0,58$ ;  $p = 0,041$ ). В области головы и шеи гораздо чаще встречался инфильтративный вариант БКРК ( $r = 0,74$ ;  $p = 0,005$ ).

Наименьшая длительность существования образования также была присуща инфильтративному варианту БКРК ( $r = -0,63$ ;  $p = 0,007$ ).

Частота развития рецидивов после хирургического удаления БКРК закономерно коррелировала с рядом показателей: наличием остатков опухолевой тка-

Таблица 1

Корреляционные связи между клиническими и морфологическими показателями БКРК, r  
(статистически достоверные данные обозначены\*)

Клинические показатели	Морфологические параметры				
	ГВ	ГТТР	УИР	ОКР	ПНИ
Локализация	0,09	0,74*	0,11	0,07	0,14
Размеры	0,13	0,54*	0,14	0,14	0,67*
Темп роста	-0,12	-0,63*	0,27	0,13	-0,15
Частота рецидивов	0,20	0,77*	0,81*	0,60*	0,55*
Время развития рецидивов	0,19	-0,68*	0,22	0,21	0,21
Наличие изъязвления	0,27	0,77*	-0,21	0,24	-0,23

П р и м е ч а н и е. ГВ – гистологический вариант, ГТТР – гистотопографический вариант, УИР – уровень инвазивного роста, ОКР – наличие структур опухоли в краях резекции, ПНИ – периневральная инвазия.

ни в краях резекции ( $r = 0,81$ ;  $p = 0,004$ ), уровнем инвазивного роста ( $r = 0,60$ ;  $p = 0,018$ ) и инфильтративным вариантом ( $r = 0,77$ ;  $p = 0,007$ ). Для инфильтративного БКРК было также характерно раннее развитие рецидивов ( $r = -0,68$ ,  $p = 0,04$ ) и частое изъязвление опухоли ( $r = 0,77$ ,  $p = 0,009$ ).

Периневральная инвазия чаще наблюдалась в крупных ( $r = 0,67$ ;  $p = 0,006$ ) и склонных к рецидивированию опухолях ( $r = 0,55$ ;  $p = 0,04$ ).

По результатам клинко-морфологического анализа представляется рациональным выделять 4 гистотопографических варианта (типа роста) БКРК, отличающихся по своим макро-, микроскопическим характеристикам и биологическим потенциям. К ним относятся поверхностный, крупно- и мелконодулярный, инфильтративный БКРК.

Наиболее частым гистотопографическим типом роста среди исследованных нами случаев явился крупнонодулярный БКРК (42,8%). Для него был характерен преимущественно экспансивный тип роста, с промежуточными значениями темпа развития (23,1 месяца), быстротой и частотой рецидивирования (17,3 месяца и 2,1% соответственно).

Инфильтративный БКРК, второй по частоте вид (28,9%), отличался наиболее агрессивным быстрым темпом роста (14,1 месяца), глубокой инвазией (4,2 уровня инвазивного роста по Кларку), повышенной быстротой (7,3 месяца) и частотой (9,6%) развития рецидивов. Нарастание его частоты, сложность определения границ опухоли, глубокий деструктивный рост с изъязвлением, частая периневральная инвазия, множественные рецидивы отмечаются и многими другими авторами [8].

Мелконодулярный вариант, сочетая экспансивный и инвазивный типы роста, является переходным от крупнонодулярного к инфильтративному БКРК с промежуточными между ними значениями темпа развития (17,6 месяца) и рецидивирования (14,1 месяца и 5,3%). Встречавшийся на нашем материале в 21,3% случаев мелконодулярный БКРК, агрессивнее крупнонодулярного варианта за счет более широкого и глубокого распространения, прогрессии фиброп-

ластических процессов, что отмечается и другими исследователями [9].

Частота рецидивирования БКРК напрямую коррелировала с наличием остатков опухолевой ткани в краях резекции. Больше всего «положительные края» встречались при инфильтративном БКРК – в 61,8%, реже – при мелконодулярном БКРК – в 28%, совсем редко – при крупнонодулярном и поверхностном вариантах (5,7% и 4,4% соответственно).

Нами было показано, что по мере нарастания агрессивных свойств базально-клеточного рака кожи возрастает экспрессия основных волокнистых структур стромы – виментина, десмина, коллагена IV типа.

Средний диаметр гнезд опухолевых клеток, оказавшийся максимальным при крупнонодулярном базально-клеточном раке (783,4μ) и минимальным при инфильтративном (187,5μ), имеет отчетливую тенденцию к уменьшению по мере нарастания инвазивных свойств опухоли. Таким образом, значительное преобладание стромы над опухолевой паренхимой и мелкие опухолевые гнезда являются маркером агрессивного поведения БКРК.

Нами обнаружена корреляция между тенденция к повышению проапоптотических/пролиферативных и снижению апоптотических свойств по мере прогрессирования БКРК. Эти данные проведенного исследования разрешают существующие в литературе противоречия относительно взаимоотношения процессов пролиферации и апоптоза в БКРК [7, 10].

Ангиогенез варьирует по степени выраженности при различных гистотопографических типах роста БКРК, но наиболее интенсивен в зонах инвазивного роста, в основании опухоли [5]. Между выраженностью ангиогенеза и экспрессией опухолевыми клетками сосудистого фактора роста VEGF имеется прямая корреляционная связь ( $r = 0,73$ ).

В морфогенетическом ряде поверхностный-крупнонодулярный-мелконодулярный-инфильтративный БКРК интенсивность реакции эффекторных клеток постепенно снижалась почти в 3 раза (с 90,5 до 33,3 клеток на мм<sup>2</sup>).

В этом же ряде происходило изменение состава инфильтрата с нарастанием доли CD68-положительных макрофагальных элементов и параллельным снижением удельного веса CD8-положительных Т-лимфоцитов (супрессоров/цитотоксических), что может косвенно свидетельствовать о неэффективности клеточной противоопухолевой реакции при агрессивных вариантах роста БКРК.

При агрессивном инфильтративном варианте базально-клеточного рака нами было отмечено статистически значимое увеличение как абсолютного числа тучных клеток ( $p = 0,030$ ), так и степени их дегрануляции ( $p = 0,019$ ). Таким образом, нарастание тучноклеточной реакции тесно связано с инвазивными процессами, наиболее выраженными в инфильтративном БКРК. Это согласуется с данными авторов, считающими тучные клетки источником факторов неоангиогенеза и протеаз, способствующих деградации межклеточного матрикса, являющимися необходимым условием для распространения БКРК [12].

Результаты морфологических, иммуногистохимических, морфометрических исследований подтверждают мнение отдельных авторов о многообразии сложных паренхиматозно-стромальных взаимоотношений, формирующих конкретную форму гистотопографии БКРК [13].

Группа БКРК по сути включает в себя образования, которые условно можно разделить на три группы:

1. опухоли, достаточно близкие по своим проявлениям к доброкачественным, соответственно старому термину «базалиома» (поверхностный БКРК);

2. потенциально злокачественные опухоли с преимущественно экспансивным ростом (крупно- и мелконодулярный БКРК);

3. базально-клеточный рак, обладающий выраженными деструктивными свойствами (инфильтративный БКРК).

**З а к л ю ч е н и е .** Морфологическими маркерами неблагоприятного прогноза базально-клеточного рака кожи (быстрота, частота, повторность рецидивирования) являются: изъязвление опухоли ( $p = 0,042$ ), глубокий инвазивный рост ( $p = 0,021$ ), перинеуральная инвазия ( $p = 0,013$ ). Основные гистотопографические формы опухоли имеют существенные клинические, морфологические, прогностические различия.

Нарастание процессов десмопластики отражает агрессивность базально-клеточного рака кожи. Клеточная эффекторная реакция, ангиогенез стромы и распределение волокнистых структур стромы по показателям экспрессии виментина, десмина и коллагена IV типа отличается в разных гистотопографических вариантах базально-клеточного рака.

Агрессивный инфильтративный базально-клеточный рак отличается статистически достоверным повышением уровня проапоптотических и пролиферативных маркеров p53 ( $p = 0,02$ ), Ki-67 ( $p = 0,027$ ), снижением антиапоптотической активности (bcl-2) ( $p = 0,017$ ).

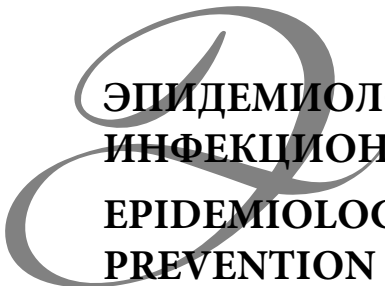
Гистотопографический тип роста, как комплексный показатель паренхиматозно-стромальных отношений, является основным морфологическим прогностическим маркером.

#### Список литературы

1. Дерматоонкология / под ред. Г. А. Галил-Оглы, В. А. Молочкова, Ю. В. Сергеева. – М.: Медицина для всех, 2005. – 872 с. – ISBN 5-93649-019-X.
2. Дубенский В.В. Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза, клиники и лечения базально-клеточного рака / В. В. Дубенский, А. А. Гармонов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. – № 6. – С. 7–12.
3. Снарская Е.С. Базалиома / Е. С. Снарская, В. А. Молочков. – М.: Медицина, 2003. – 324 с.
4. Хлебникова А.Н. Клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности различных форм базально-клеточного рака кожи и комплексный метод его лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.11, 14.00.15 / А. Н. Хлебникова. – М., 2007. – 37 с.
5. Angiogenesis and skin carcinomas with skull base invasion: a case-control study / C. R. Cernea [et al.] // Head Neck. – 2004. – № 5. – P. 396–400.
6. Anthouli-Anagnostopoulou F. Recurrent morphea basal cell carcinoma of the skin. A clinico-histopathological study of 97 cases. / F. Anthouli-Anagnostopoulou, E. Hatzilou // Adv Clin Path. – 2002. – № 1. – P. 17–24.
7. Bax expression and growth behavior of basal cell carcinomas / C. M. Tilli [et al.] // J Cutan Pathol. – 2002. – № 2. – P. 79–87.
8. Collins G.L. Changing demographics and pathology of nonmelanoma skin cancer in the last 30 years / G. L. Collins, N. Nickoonahand, M. B. Morgan // Semin Cutan Med Surg. – 2004. – № 1. – P. 80–83.
9. Hendrix J.D. Jr Micronodular basal cell carcinoma. A deceptive histologic subtype with frequent clinically undetected tumor extension / J. D. Hendrix Jr, H. L. Parlette // Arch Dermatol. – 1996. – № 3. – P. 295–298.
10. Interaction between bcl-2 and P53 in neoplastic progression of basal cell carcinoma of the head and neck / S. Staibano [et al.] // Anticancer Res. – 2001. – № 6A. – P. 3757–3764.
11. Kaur P. Basal cell carcinoma progression correlates with host immune response and stromal alterations: a histologic analysis / P. Kaur, M. Mulvaney, J. A. Carlson // Am J Dermatopathol. – 2006. – № 4. – P. 293–307.
12. Mast cells and cutaneous malignancies / S. Ch'ng [et al.] // Mod Pathol. – 2006. – № 1. – P. 149–159.
13. The stromal reaction in basal cell carcinomas. A prerequisite for tumour progression and treatment strategy / U. Berthelm [et al.] // Br J Plast Surg. – 2004. – № 5. – P. 429–439.
14. Trends in incidence of skin basal cell carcinoma. Additional evidence from a UK primary care database study / F. Bath-Hextall [et al.] // Int J Cancer. – 2007. – № 9. – P. 2105–2108.

Сведения об авторе:

Чупров Игорь Николаевич – к. м. н., доцент, тел.: 8-921-387-03-78, 8-904-619-74-21, e-mail: igorchuprov@gmail.com



# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МИКРОБИОЛОГИЯ, ИНФЕКЦИОННЫЕ И ПАРАЗИТАРНЫЕ БОЛЕЗНИ EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSTICS, CLINIC AND PREVENTION OF INFECTIOUS AND PARASITIC DISEASES

УДК 615.281.8:616.921.5-092.4

© В.В. Зарубаев, А.Л. Коваленко, Т.В. Сологуб,  
М.Г. Романцов, А.Ю. Петров, 2010  
© V.V. Zarubaev, A.L. Kovalenko, T.V. Sologub,  
M.G. Romantsov, A.Yu. Petrov, 2010

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСАМИ A/SWINE (H1N1), PUERTO (H1N1), MALLARD/PENNSYLVANIA (H5N2)

**В.В. Зарубаев<sup>1</sup>, А.Л. Коваленко<sup>3</sup>, Т.В. Сологуб<sup>2</sup>, М.Г. Романцов<sup>2</sup>, А.Ю. Петров<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт гриппа РАМН, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургская государственная академия им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург, Россия

Зарубаев В.В.<sup>1</sup>, Коваленко А.Л.<sup>3</sup>, Сологуб Т.В.<sup>2</sup>, Романцов М.Г.<sup>2</sup>, Петров А.Ю.<sup>3</sup> Сравнительная эффективность противовирусных препаратов при экспериментальной гриппозной инфекции, вызванной вирусами A/Swine (H1N1), Puerto (H1N1), Mallard/Pennsylvania (H5N2) // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 122–130.

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт гриппа северо-западного округа Российской академии медицинских наук, Россия, 199022, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 15/17.

<sup>2</sup>Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. Тел. (812) 543-96-09, факс: (812) 740-15-24, E-mail: mechnik@gmail.com

<sup>3</sup>Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН», Россия, 191119, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 112, тел.: 8 (812) 110-82-25, 112-13-79, e-mail: sales@polysan.ru, НТФФ «ПОЛИСАН» www.polysan.ru

**Р е з ю м е :** В статье представлены биофармацевтические исследования по сравнительной оценке протективной активности противовирусных препаратов (циклоферон, ремантадин, тамифлю). Применение циклоферона при гриппозной экспериментальной инфекции приводит к ограничению очага постгриппозной пневмонии, этот эффект отмечен при инфицировании любым из изучаемых вирусов гриппа типа А, независимо от их чувствительности или устойчивости к препаратам сравнения. Протективная активность циклоферона находится в интервале 11–50% в зависимости от использованной дозы вируса и модельного штамма, индекс защиты циклоферона составил 35–41%. Показано, что циклоферон является препаратом, воздействующим как на активность системы естественного иммунитета (индукция эндогенного интерферона), так и на процессы собственно вирусного морфогенеза, снижая инфекционность вирусного потомства.

**К л ю ч е в ы е с л о в а :** грипп типа А; лечение; естественный иммунитет; циклоферон.

Zarubaev V.V.<sup>1</sup>, Kovalenko A.L.<sup>3</sup>, Sologub T.V.<sup>2</sup>, Romantsov M.G.<sup>2</sup>, Petrov A.Yu.<sup>3</sup> Comparative efficacy of antiviral drugs in experimental influenza infection caused by viruses A/Swine (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>), Puerto (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>), Mallard/Pennsylvania (H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>) // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 122–130.

<sup>1</sup>Research institutes of Influenza of the Northwest District of the Russian Academy of Medical Sciences, Russia, 199022, St.-Petersburg, Prof. Popov str., 15/17.

<sup>2</sup>Saint-Petersburg state medical academy named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia, 195067, Saint-Petersburg, Piskariovskiy pr. 47, Tel.: 8(812)545-13-39, fax: 8(812)545-13-39. E-mail: mechnik@gmail.com

<sup>3</sup>Scientific-Technological Pharmaceutical Firm «POLYSAN», Russia, 191119, Saint-Petersburg, Ligovsky prospect, 112, tel.: 8(812)110-82-25, 112-13-79, e-mail: sales@polysan.ru, STPF «POLYSAN» www.polysan.ru

**S u m m a r y :** The article deals with biopharmaceutical studies concerning comparative evaluation of antiviral drugs protective activity (cycloferon, remantadin, Tamiflu). Cycloferon use in influenza experimental infection results in post-influenza pneumonia focus limitation. This effect is noted in infection with all of the studied influenza A viruses, irrespective of their sensitivity or resistance to the drugs of comparison. Cycloferon protective activity ranges from 11% to 50 % depending on the used virus dose and modeling strain, cycloferon protection index was 35-41 %. Cycloferon was shown to be a drug influencing both natural immunodefence system (endogenous interferon induction), and processes of proper virus morphogenesis, reducing infection properties of the virus progeny.

**К е y w o r d s :** virus A influenza; treatment; natural immunodefence; cycloferon.

**Н**овые вирусы гриппа H5N1 и H1N1, появившиеся в человеческой популяции, являются опасными патогенами человека, устойчивы к действию противогриппозного препарата – ремантадина, способны эффективно подавлять интерфероновый ответ организма [4, 5], что делает неэффективным такой способ защиты человека как химиотерапия. Ситуация, сложившаяся в отношении инфицирования человека вирусом гриппа, придает особую актуальность поискам новых эффективных средств профилактики и лечения с этой инфекцией. Для этих целей доступен широкий спектр этиотропных и иммуномодулирующих препаратов. Препараты первой группы – ремантадин и амантадин – блокируют белок M2 вируса гриппа, играющий роль ионного канала в вирусной мембране, препятствуя тем самым процессу расщепления гемагглютинина и слияния мембран вируса и лизосомальной вакуоли [7].

К препаратам, ингибирующих вирусную нейраминидазу – фермент, необходимый для нормального почкования вирусных частиц и проявления инфекционных свойств вируса гриппа относятся занамивир (Реленза™) и озельтамивир (Тамифлю™) [9]. В отношении группы производных адамантана можно отметить сравнительно высокую токсичность, узкий спектр действия (препараты активны против гриппа А, но не против гриппа В) и быстрое формирование устойчивости вируса к препаратам, приведшее к повсеместному распространению резистентных штаммов. Для ингибиторов нейраминидазы характерна несколько меньшая клиническая эффективность и высокая стоимость синтеза, что делает эти препараты менее доступными для широкого использования. Кроме того, в отношении этих препаратов отмечены случаи резистентности вирусов, а среди вирусов H1N1 в 2007–2009 гг. их доля в ряде регионов достигла 100% [8].

**Ц е л ь и с с л е д о в а н и я .** Оценка противовирусной активности метилглюкаминовой соли акридонуксусной кислоты (препарата циклоферон) в отношении вирусов гриппа различного происхождения в опытах *in vivo*, а также исследование особенностей морфогенеза вируса гриппа в культуре клеток животных в условиях применения циклоферона.

**М а т е р и а л и м е т о д ы и с с л е д о в а н и я .** В работе использовали препарат Циклоферон в виде 12,5% водного раствора. Аликвоты препарата разводили в среде для клеточных культур Игла МЕМ (БиолоТ, Санкт-Петербург, кат. # 1.3.3). Из полученного раствора готовили необходимые разведения на

среде МЕМ для экспериментов на животных и в культуре клеток. В качестве референс-препаратов использовали Ремантадин (1-(1-адамантил)-аминоэтил гидрохлорид, Aldrich Chem. Co., Milw., WI, cat. #39.059-3) и Тамифлю (Этил(3R,4R,5S)–4-ацетамидо-5-амино-3-(1-этилпропокси)-1-циклогексен–1-карбоксилат фосфат, Hoffmann LaRoche, Швейцария).

В работе использованы адаптированные к мышам вирусы гриппа следующих штаммов: A/Swine/1976/31 (H1N1) – свиного происхождения; A/Mallard/Pennsylvania/10218/84 (H5N2) – птичьего происхождения; A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) – человеческого происхождения (ремантадин-устойчивый); A/Владивосток/2/09 (H1N1) – человеческого происхождения (тамифлю-устойчивый). Устойчивость к озельтамивиру доказана при помощи анализа аминокислотной последовательности гена нейраминидазы (замена H274Y) и измерения ферментативной активности нейраминидазы ( $ED_{50}$  озельтамивиру > 1 мкМ). Белых беспородных мышей (самки) массой 14–16 г получали из питомника «Рапполово» (Ленинградская обл.) и содержали на стандартном рационе в регламентированных условиях вивария НИИ гриппа РАМН. Подбор животных в группы опыта проводили методом случайной выборки. Для заражения животных использована вируссодержащая аллантоисная жидкость куриных эмбрионов. Из нее готовили серию 10-кратных разведений на физиологическом растворе, после чего инфекционная активность вируса в инфицированном материале определялась титрованием по летальности на животных (по методу Рида и Менча).

Препараты вводили животным внутрибрюшинно в объеме 0,2 мл в следующих дозах: Циклоферон – 120 мг/кг, Ремантадин – 50 мг/кг, Тамифлю – 20 мг/кг веса животных, по лечебно-профилактической схеме: за 24 часа и 1 час до заражения и через 24, 48 и 72 часа после заражения. В качестве плацебо контрольной группе животных вводили физиологический фосфатный буфер. В качестве отрицательного контроля использовали интактных животных, которые содержались в тех же условиях, что и опытные группы.

Вирусы вводили животным интраназально под легким эфирным наркозом в дозе 1 и 5  $LD_{50}$ . В каждую группу наблюдения брали по 25 мышей. На 3 день после заражения 10 животных из каждой группы умерщвляли, вскрывали и изолировали легкие. Из этих 10 легких 5 использовали для выделения вируса (замораживали и хранили при –20°C до постановки соответствующих экспериментов), оставшиеся 5 фиксировали 10% забуференным формалином и исполь-



зовали для гистологического анализа. Наблюдение за оставшимися животными осуществляли в течение 14 дней, т. е. срока, в течение которого при экспериментальном гриппе отмечается смертность животных. Ежедневно фиксировали смертность животных в контрольных и опытных группах. В каждой группе животных рассчитывали процент смертности, индекс защиты (IP, отношение разницы процентов смертности в контрольной и опытной группах к проценту смертности в контрольной группе) и среднюю продолжительность жизни животных (DL) из расчета 14 дней наблюдения.

Для определения инфекционного титра вируса гриппа в легочной ткани животных легкие мышей, извлеченные на 3 сутки после инфицирования гомогенизировали в десятикратном объеме стерильного физиологического фосфатного буфера и готовили из гомогенатов серию десятикратных разведений на том же буфере. При определении титра вируса гриппа использовали культуру клеток MDCK, выращенную на среде MEM. Клетки заражали серийными десятикратными разведениями легочного гомогената от  $10^0$  до  $10^{-6}$  и инкубировали в термостате в течение 48 часов. По окончании срока инкубации культуральную жидкость переносили в лунки планшета для иммунологических реакций, после чего добавляли равный объем 1% куриных эритроцитов в физиологическом растворе. Уровень репродукции вируса в лунках панели оценивали по реакции гемагглютинации (РГА) эритроцитов. За титр вируса принимали величину, противоположную десятичному логарифму наибольшего разведения вируса, способного вызвать положительную реакцию гемагглютинации и выражали в логарифмах 50% экспериментальной инфекционной дозы вируса ( $\lg \text{ЭИД}_{50}$ ).

Для морфологического исследования легкие фиксировали 10% формалином, заливали в парафин и готовили из полученных блоков срезы толщиной 4 мкм. Срезы освобождали от парафина ксилолом, регидратировали в этаноле убывающей концентрации, окрашивали гематоксилин-эозином и заключали в балзам. Препараты исследовали под световым микроскопом. Оценивали интенсивность и клеточный состав воспалительного инфильтрата в очагах пневмонии, а также степень дегенеративных и пролиферативных процессов в ткани легких.

Для изучения влияния циклоферона на морфогенез гриппозной инфекции *in vivo* животных инфицировали вирусом гриппа A/swine/1976/31 (H1N1) в дозе 10–100 LD<sub>50</sub>. На 3 сутки после инфицирования животных забивали и готовили бронхолегочные смывы, вводя через трахею 1 мл физиологического фосфатного буфера. Клеточную фракцию осаждали центрифугированием 15 мин при 2500 об./мин. Вирус гриппа из надосадка бронхолегочных смывов концентрировали при помощи ультрацентрифугирования при 20 000 об./мин в течение 1 часа в роторе SW. 50–1 (Beckman), ресуспендировали в 50 мкл физиологичес-

кого раствора, сорбировали на медную сетку с углеродной подложкой в течение 15–20 сек, затем подложку отмывали дистиллированной водой и контрастировали 1,5% раствором натриевой соли фосфовольфрамовой кислоты (ФВК) (pH 7,1). Препарат высушивали при комнатной температуре и исследовали с помощью электронного микроскопа JEM-100S (JEOL, Япония).

Статистическую обработку результатов (расчет средних значений и стандартных отклонений) проводили при помощи программы Microsoft Excel. Достоверность отличий оценивали по критерию Стьюдента. Достоверными считали различия между группами, если параметр  $p$  не превышал 0,05.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Клинические признаки заболевания не зависели от выбранного штамма и были типичными для гриппозной инфекции, включая затрудненное дыхание, атаксию, тремор, а также снижение потребления корма и воды.

Данные по динамике смертности животных в контрольных и опытных группах суммированы в табл. 1.

Все использованные в исследовании вирусы гриппа вызывали летальную инфекцию у белых мышей, сопровождающуюся гибелью животных начиная с 3–4 суток после инфицирования в зависимости от дозы вируса и использованного штамма. Такой показатель, как продолжительность жизни животных, был связан с использованной дозой вируса обратной зависимостью. Активность ремантадина, использованного в опытах как референс-препарат, была существенной для всех использованных штаммов, за исключением гриппа A/PR/8/34. Протективные свойства ремантадина при этой инфекции оказались весьма умеренными, что проявлялось некоторым снижением смертности в опытных группах по сравнению с контролем (индекс защиты 13–29%) и незначительным увеличением продолжительности жизни (на 1,1–1,6 суток в зависимости от дозы вируса). Протективный эффект в этом случае можно объяснить антитоксическим действием препарата.

В то же время препарат сравнения тамифлю проявлял в случае вируса A/PR/8/34 выраженный защитный эффект, снижая смертность в группах мышей, получавших лечение (50–60% по сравнению с контролем), так и увеличивая средний срок жизни животных (на 2 суток), использованный вирус оказался устойчив к ремантадину, однако чувствителен к тамифлю. С другой стороны, применение тамифлю не влияло на показатели гибели животных, зараженных вирусом A/Владивосток/2/09 (H1N1). Таким образом, ранее полученные данные об устойчивости этого изолята к озельтамивиру были подтверждены в опытах на животных. Другой препарат сравнения – ремантадин – оказывал при этой инфекции выраженный защитный эффект.

Показатели протективной активности циклоферона находились в промежутке 11–50% в зависимости от использованной дозы вируса и модельного штам-

Таблица 1

Протективная активность Циклоферона при экспериментальной летальной гриппозной пневмонии белых мышей, вызванной вирусом гриппа A/Swine/1976/31 (H1N1), A/Mallard/Pennsylvania/10218/84 (H5N2), A/Puerto Rico/8/34 (H1N1), A/Владивосток/2/09 (H1N1)

Препарат	Доза вируса, LD <sub>50</sub>	A/Swine/1976/31 (H1N1)			A/Mallard/Pennsylvania/10218/84 (H5N2)			A/Puerto Rico/8/34 (H1N1)			A/Владивосток/2/09 (H1N1)		
		СПЖ*, сут.	Смертность, %	Индекс защиты, %	СПЖ, сут.	Смертность, %	Индекс защиты, %	СПЖ, сут.	Смертность, %	Индекс защиты, %	СПЖ, сут.	Смертность, %	Индекс защиты, %
Циклоферон	5	8,5 ± 0,7*	76,9	17,2	12,1 ± 1,5	42,9	21,4	9,4 ± 1,1	64,7	35,3	12,5 ± 0,6	38,5	35,9
	1	12,1 ± 1,1*	40,0	30,0	10,1 ± 0,8*	58,3	30,0	12,8 ± 0,8*	35,3	41,2	13,6 ± 0,9	18,2	33,3
	Сумма доз	10,0 ± 0,5*	60,9	18,8	11,2 ± 0,7*	50,0	28,1	11,1 ± 0,6*	50,0	37,5	13,0 ± 0,6	29,2	31,9
Тамифлю	5	9,4 ± 1,5*	53,8	42,0	13,4 ± 0,8*	20,0	63,3	10,2 ± 1,3*	52,9	47,1	11,7 ± 1,4	50,0	16,7
	1	12,2 ± 0,9*	30,0	47,5	11,8 ± 1,1*	46,2	44,6	13,2 ± 1,5*	23,5	60,8	13,4 ± 0,8	22,2	18,5
	Сумма доз	10,6 ± 0,8*	43,5	42,0	12,5 ± 0,6*	34,8	50,0	11,7 ± 1,0*	38,2	52,2	12,5 ± 0,6	36,8	14,0
Ремантадин	5	11,6 ± 1,2*	41,7	55,1	13,0 ± 0,8*	40,0	26,7	8,2 ± 1,1	84,6	15,4	14,6 ± 1,1*	7,7	87,2
	1	13,4 ± 0,6*	20,0	65,0	10,8 ± 0,6*	63,6	23,6	11,9 ± 0,9	46,2	23,1	15,0 ± 1,1*	0,0	100,0
	Сумма доз	12,4 ± 0,5*	31,8	57,6	11,9 ± 0,4*	52,4	24,7	10,0 ± 0,8	65,4	18,3	14,8 ± 1,0*	3,8	91,0
Контроль вируса	5	6,6 ± 0,7	92,9	---	11,2 ± 1,2	54,5	---	8,1 ± 1,3	100,0	---	11,4 ± 1,2	60,0	---
	1	10,3 ± 1,1	57,1	---	7,4 ± 0,9	83,3	---	11,0 ± 1,1	60,0	---	13,2 ± 0,8	27,3	---
	Сумма доз	8,4 ± 0,6	75,0	---	9,2 ± 0,7	69,6	---	9,6 ± 0,9	80,0	---	12,3 ± 0,6	42,9	---

Примечание. \* p < 0.05 по сравнению с контролем

Таблица 2

Инфекционная активность вирусов гриппа в ткани легких белых мышей в условиях применения химиопрепаратов

Препарат	Инфекционный титр вируса (log <sub>10</sub> EID <sub>50</sub> /20 мг ткани) при дозе вируса (LD <sub>50</sub> )							
	A/Swine/1976/31 (H1N1)		A/Mallard/Pennsylvania/10218/84 (H5N2)		A/Puerto Rico/8/34 (H1N1)		A/Владивосток/2/09 (H1N1)	
	1	5	1	5	1	5	1	5
Циклоферон	4.0 ± 0.9	4.8 ± 0.2	1.5 ± 0.5*	2.0 ± 0.2*	3.1 ± 0.2*	3.7 ± 0.2*	1.9 ± 0.2*	2.5 ± 0.3*
Ремантадин	3.2 ± 0.5*	3.8 ± 0.2*	1.2 ± 0.3*	1.6 ± 0.2*	4.5 ± 0.3	5.0 ± 0.2	1.2 ± 0.2*	2.0 ± 0.3*
Тамифлю	4.1 ± 0.2*	4.5 ± 0.3*	2.0 ± 0.1*	2.0 ± 0.2*	3.0 ± 0.2*	4.2 ± 0.3*	2.5 ± 0.2	3.1 ± 0.3
Контроль вируса	5.8 ± 0.2	6.0 ± 0.4	3.3 ± 0.3	4.2 ± 0.3	4.8 ± 0.2	5.5 ± 0.1	3.4 ± 0.4	4.0 ± 0.3

Примечание. \* – отличия от контроля достоверны при p < 0,05

ма. Увеличение средней продолжительности жизни животных составило 1,0–3,3 суток по сравнению с контролем. Защитный эффект циклоферона выражен слабее, чем активность этиотропных препаратов сравнения (за исключением резистентных штаммов), однако проявлялся в равной степени в отношении вирусов, различающихся по чувствительности к ремантадину и тамифлю. Так, индекс защиты ремантадина против устойчивого вируса A/PR/8/34 составил 15–23%, тогда как циклоферона – 35–41%. В то же время при использовании ремантадин-чувствительных штаммов активность ремантадина существенно превосходила эффект циклоферона (табл. 1).

Циклоферон снижал инфекционные титры всех исследованных вирусов, хотя и в разной степени выраженности (табл. 2). В отношении вируса A/Swine/1976/31 это снижение оказалось недостоверным. Тем не менее, эффект циклоферона отмечался и для вирусов A/Puerto Rico/8/34 и A/Владивосток/2/09, нечувствительных к препаратам сравнения.

Изучен морфогенез гриппозной инфекции в организме животных при использовании циклоферона. В легочной ткани животных (3 сутки после инфицирования) отмечены скопления нейтрофилов и клеточного детрита в просвете крупных бронхов, вирусспецифическое поражение клеток эпителия, формирование вирусных включений, отторжение пораженных

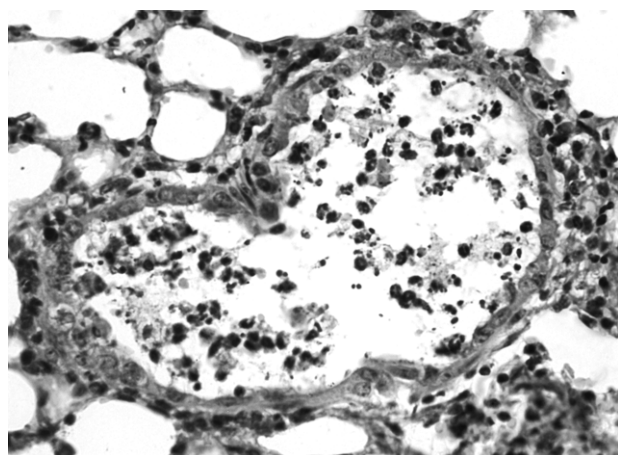


Рис. 1. Деструкция клеток бронхиального эпителия и клеточный экссудат в просвете бронха мыши на 3 сутки после инфицирования вирусом гриппа A/Владивосток/2/09 (H1N1).

Гематоксилин-эозин,  $\times 400$ .

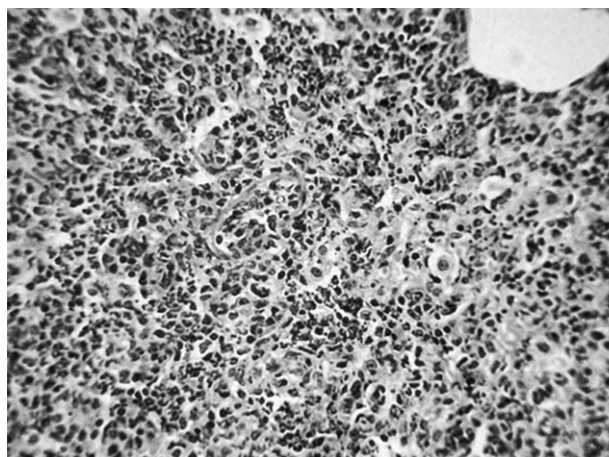


Рис. 2. Интенсивный клеточный экссудат в респираторных отделах легкого мыши на 3 сутки после заражения вирусом гриппа A/swine/1976/31 (H1N1).

Гематоксилин-эозин,  $\times 240$ .

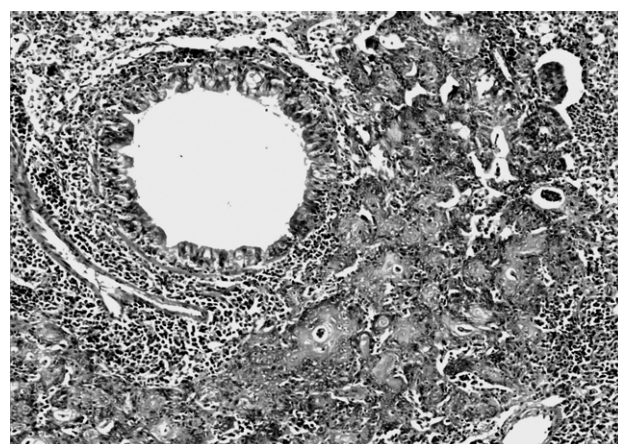


Рис. 3. Метаплазия бронхиального эпителия и интенсивный клеточный инфильтрат в респираторных отделах легкого мыши на 12 сутки после инфицирования вирусом гриппа A/swine/1976/31 (H1N1).

Гематоксилин-эозин, ув.  $\times 240$ .

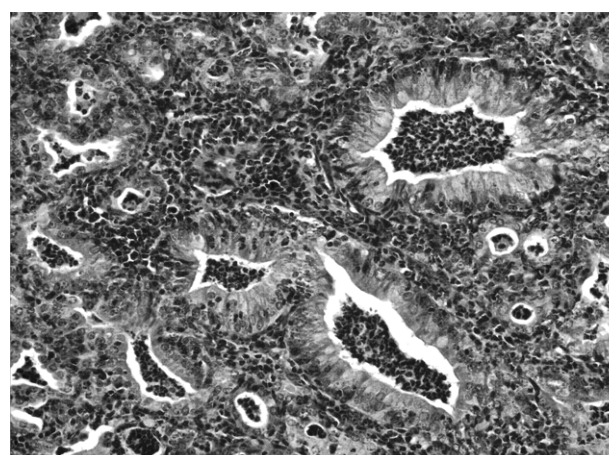


Рис. 4. Гиперплазия бронхиального эпителия и клеточный экссудат в просвете бронхов мыши на 12 сутки после инфицирования вирусом гриппа A/swine/1976/31 (H1N1).

Гематоксилин-эозин, ув.  $\times 240$ .

клеток в просвет бронха. На этом фоне наблюдался интенсивный серозный интерстициальный отек, очаги геморрагического отека, нейтрофильная инфильтрация, распад клеток, расширение сосудов и спадение альвеол (рис. 1). У всех животных наблюдалась экссудация серозной жидкости в просвет спавшихся альвеол. Значительная часть нейтрофилов при этом находилась в стадии распада (рис. 2).

У выживших животных через 14 дней после заражения серозный экссудат замещался клеточным, состоящим из нейтрофилов, лимфоцитов и макрофагов. Пораженный слой бронхиального эпителия восстанавливался, образуя характерные структуры гиперплазированных клеток. Избыточные пролиферативные и репаративные процессы в ткани легких приводили к бронхиолярной метаплазии альвеолярного эпителия, образующего аденоматозные структуры, окруженные массивными инфильтратами лимфоид-

но-макрофагальных элементов, что приводило к карнификации обширных отделов легких. Эпителий бронхов был гиперплазирован. Просветы бронхов заполнены экссудатом, состоящим из нейтрофилов, круглоклеточных элементов и клеточного детрита. В просветах ателектазированных альвеол отмечалась мощная клеточная воспалительная реакция и большое количество клеточного детрита (рис. 3, 4).

Ремантадин ограничивал очаги гриппозной пневмонии как на стадии острой, так и на стадии хронической инфекции. На 3 сутки после заражения в ткани легких отмечался отек и утолщение межальвеолярных перегородок. Процессы серозно-геморрагической инфильтрации респираторных отделов были выражены в намного меньшей степени, чем у контрольных животных. Клеточный экссудат в просветах бронхов отмечался в незначительном количестве или отсутствовал совсем. На 12 сутки после заражения интенсивность воспалительных процессов была также ниже по

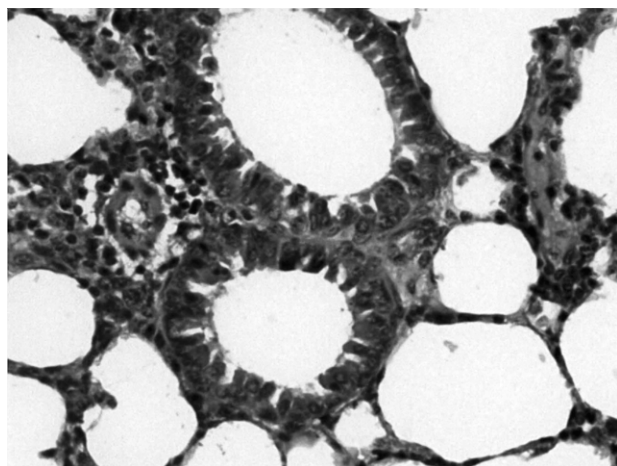


Рис. 5. Просветы бронхов в легком мыши на 3 сутки после инфицирования вирусом гриппа A/Владивосток/2/09 (H1N1) в условиях применения ремантадина. Клетки бронхиального эпителия выглядят интактными, клеточный экссудат в просветах бронхов незначителен, периваскулярная инфильтрация умеренная.

Гематоксилин-эозин, ув. ×400.

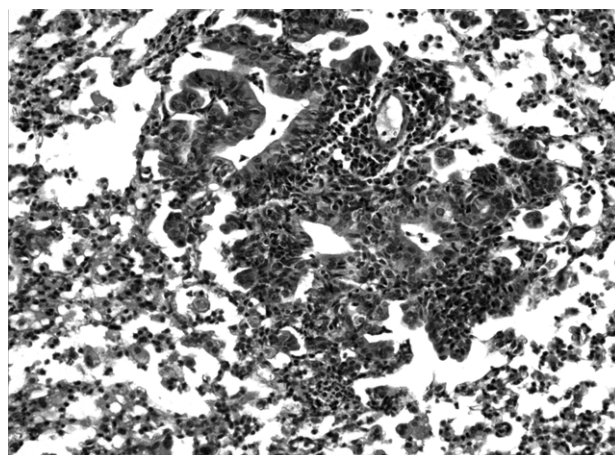


Рис. 6. Умеренная метаплазия бронхиального эпителия и незначительный клеточный инфильтрат в респираторных отделах легкого мыши на 12 сутки после инфицирования вирусом гриппа A/swine/1976/31 (H1N1) в условиях применения ремантадина.

Гематоксилин-эозин, ув. ×240.

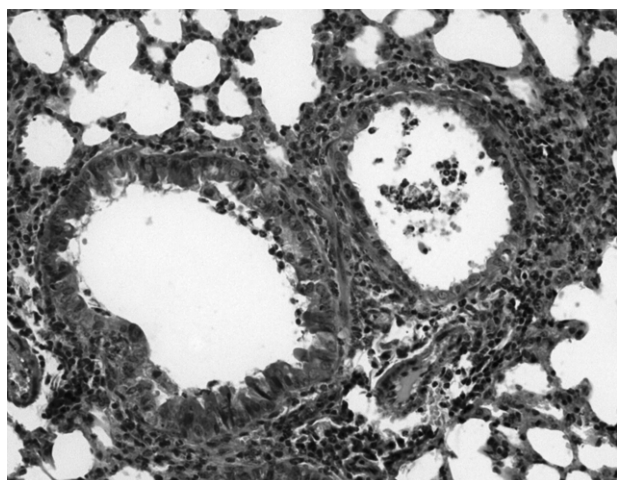


Рис. 7. Очаг гриппозной пневмонии в легком мыши на 3 сутки после инфицирования вирусом гриппа A/mallard/Pennsylvania/10218/84 (H5N2) в условиях применения Циклоферона. Клетки бронхиального эпителия выглядят интактными, клеточный экссудат в просветах бронхов незначителен, интенсивная перибронхиальная инфильтрация.

Гематоксилин-эозин, ув. ×240.

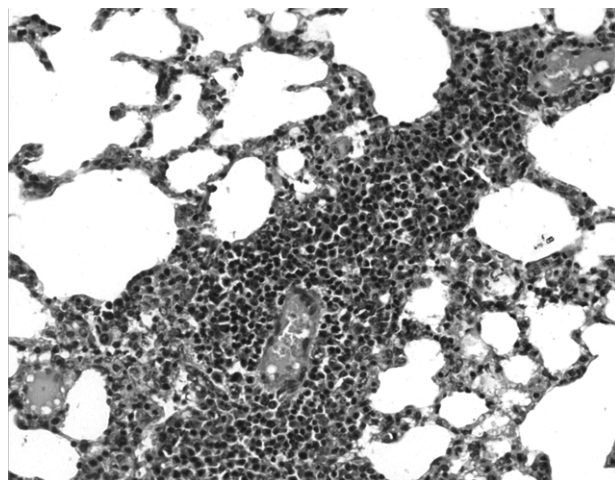


Рис. 8. Очаг периваскулярной инфильтрации в легком мыши на 3 сутки после заражения вирусом гриппа A/swine/1976/31 (H1N1). Клеточные элементы инфильтрата интактны, серозный экссудат в респираторных отделах выражен слабо, межальвеолярные перегородки умеренно отекают.

Гематоксилин-эозин, ув. ×240.

сравнению с контролем, что обусловлено специфическим снижением титра вируса на ранних сроках инфекционного процесса и, как следствие, уменьшением выраженности вирусиндуцированных процессов на поздних стадиях пневмонии (рис. 5, 6).

У животных, зараженных ремантадин-устойчивым штаммом гриппа A/PR/8/34, степень поражения легких и выраженность вирусиндуцированных процессов в легочной ткани практически не отличались от таковых в контрольной группе мышей.

Применение озельтамивира для лечения инфекции, вызванной чувствительными штаммами

A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) и A/swine/1976/31 (H1N1), резко ограничивало очаг гриппозной пневмонии, а вот в отношении озельтамивир-устойчивого штамма A/Владивосток/2/09 снижение уровня вирусспецифических патологических процессов оказалось минимальным.

При изучении особенностей морфогенеза экспериментальной гриппозной инфекции при лечебно-профилактическом введении циклоферона в дозе 120 мг/кг отмечено, что морфогенез инфекционного процесса в легких животных, получавших препарат, во многом отличался от морфологических изменений

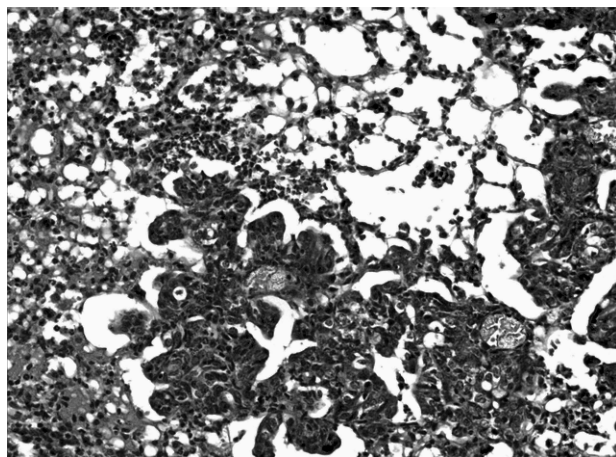


Рис. 9. Умеренная метаплазия бронхиального эпителия и клеточный инфильтрат в респираторных отделах легкого мыши на 12 сутки после инфицирования ремантадин-устойчивым вирусом гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) в условиях применения Циклоферона.

Гематоксилин-эозин, ув.  $\times 240$ .

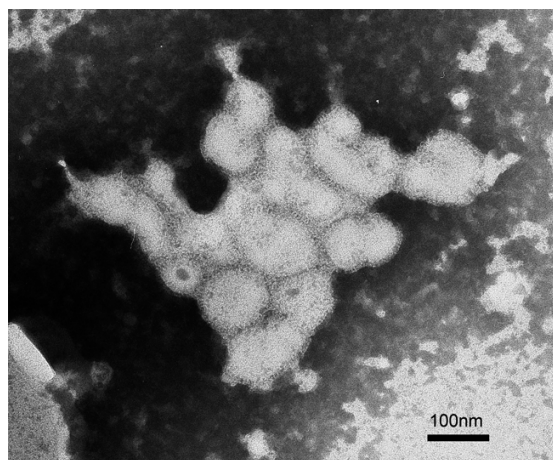


Рис. 10. Вирионы гриппа A/swine/1976/31 (H1N1) в бронхолегочных смывах мыши на 3 сутки после инфицирования.

Негативное контрастирование, ув.  $\times 50\,000$ .

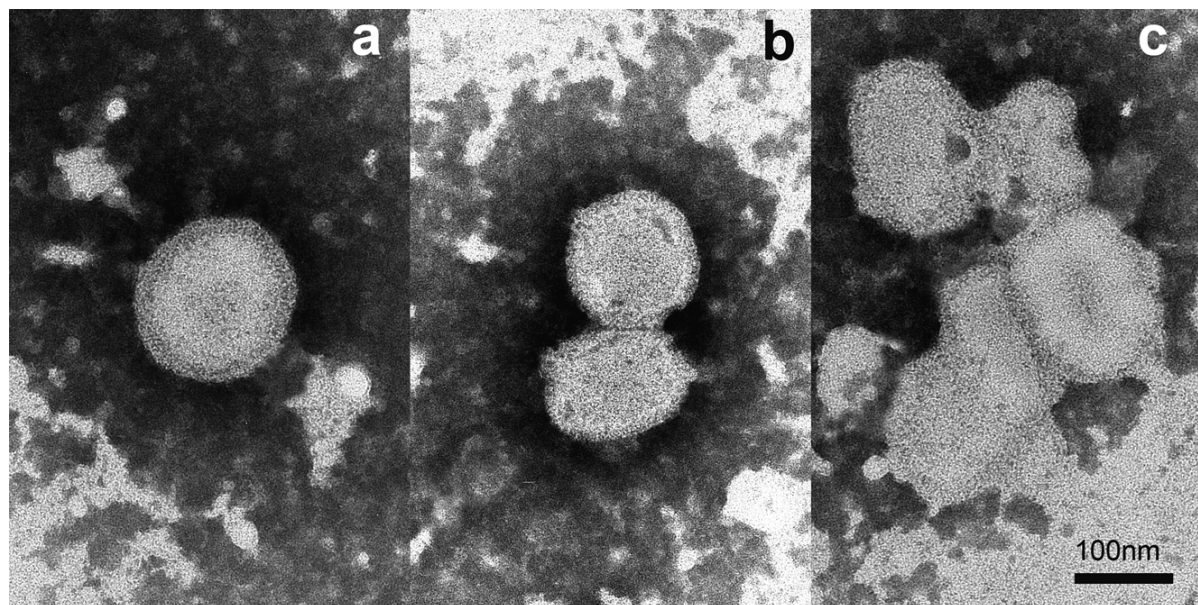


Рис. 11. Типичная морфология вирионов гриппа A/swine/1976/31 (H1N1) в бронхолегочных смывах мыши на 3 сутки после инфицирования. а, b – круглые, с – продолговатые или бобовидные.

Негативное контрастирование, ув.  $\times 50\,000$ .

в легких контрольных животных. Основное отличие на 3 сутки после инфицирования касалось характера воспалительного экссудата. Клеточный компонент экссудата был представлен исключительно интактными нейтрофилами, лимфоцитами и макрофагами в несколько большем количестве по сравнению с легкими контрольных животных. Клетки бронхиального эпителия выглядели сохранными (рис. 7), в отличие от разрушенных клеток с многочисленными вирусными включениями у контрольных животных. Очаги воспаления занимали меньшую по сравнению с контролем площадь. Стимуляция местного иммунного от-

вета проявлялась в наличии зон интенсивной периваскулярной инфильтрации круглоклеточными элементами (рис. 8).

Те же тенденции отмечались и на стадии постгриппозной пневмонии. Очаги поражения легких были ограничены в размерах, при морфологическом исследовании выявлялась умеренная метаплазия эпителия и инфильтрация интерстиция интактными нейтрофилами и круглоклеточными элементами (рис. 9). В отличие от контрольных животных, очаги постгриппозной пневмонии были резко отграничены от окружающей легочной паренхимы.



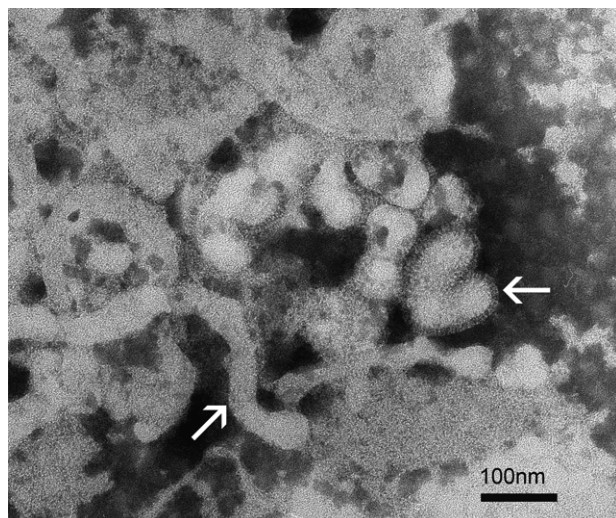


Рис. 12. Вирионы гриппа A/swine/1976/31 (H1N1) в бронхолегочных смывах мыши на 3 сутки поле инфицирования на фоне применения циклоферона. Дефектные частицы указаны стрелками.

Негативное контрастирование, ув.  $\times 50\,000$ .

Таким образом, циклоферон ограничивает очаги постгриппозной пневмонии и нормализует структуру легких по окончании острой фазы заболевания, эффект циклоферона наблюдается при заражении животных любым из пяти исследованных вирусов, независимо от их чувствительности или устойчивости к препаратам сравнения.

Изучалось влияние Циклоферона на морфологию вирусной популяции в легких животных. Бронхолегочные смывы интактных животных не содержали вирионов. На 3 сутки после заражения животных вирусом гриппа A/swine/1976/31 (H1N1) в бронхолегочных смывах в большом количестве обнаруживались вирионы гриппа, которые идентифицированы по типичной морфологии – округлые или чуть продолгова-

тые частицы с плотной каемкой поверхностных гликопротеидов по периферии (рис. 10, 11).

У животных, прошедших обработку циклофероном, в бронхолегочных смывах также обнаруживались скопления вирионов гриппа. Однако, с точки зрения морфологии, они существенно отличались от вирионов контрольной группы. Среди вирусной популяции преобладали искривленные, вытянутые и нитчатые формы. При этом многие вирионы имели большие, по сравнению с контрольными, размеры и протяженные дефекты щетки поверхностных гликопротеидов (рис. 12, 13).

**З а к л ю ч е н и е .** Таким образом, действие циклоферона в отношении реплицирующегося вируса гриппа *in vivo* заключается в нарушении морфогенеза вирусных частиц, преобладанием в вирусной популяции крупных частиц неправильной формы, часто с поверхностными дефектами. Инфекционность снижена, за счет того, что гигантские вирусные частицы, содержащие большое количество копий вирусного генома, не способны инфицировать больше одной клетки, что приводит к неполной реализации инфекционного потенциала вируса. Дефекты в поверхностных гликопротеидах затрудняют адгезию вирионов на поверхности клеток-мишеней, задерживая вирус во внеклеточном пространстве, делая его мишенью для протеолитических ферментов и иммунокомпетентных клеток. Учитывая эти данные, можно говорить о циклофероне как о препарате комплексного механизма действия, воздействующем как на активность системы иммунитета хозяина, так и на процессы собственно вирусного морфогенеза, снижая инфекционность вирусного потомства.

В настоящее время циклоферон применяется в клинике исключительно благодаря способности к индукции титров эндогенного интерферона [6], но в отдельных исследованиях показано, что в присутствии

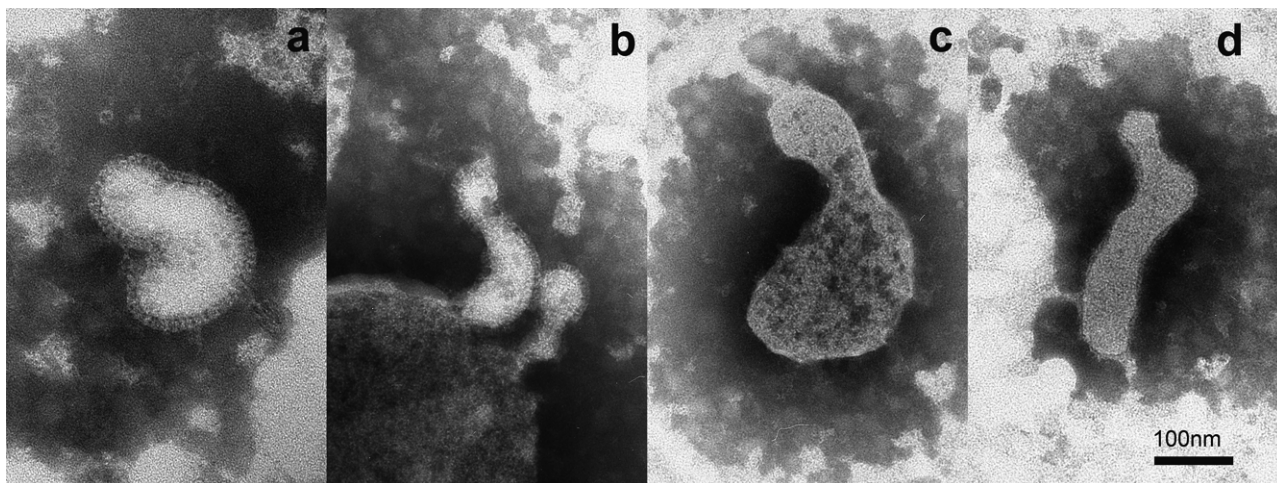


Рис. 13. Типичная морфология вирионов гриппа A/swine/1976/31 (H1N1) в бронхолегочных смывах мыши на 3 сутки поле инфицирования в условиях применения циклоферона. а, b, d – вытянутые, с – гигантские полигенные с протяженными дефектами поверхностных гликопротеидов.

Негативное контрастирование, ув.  $\times 50\,000$ .

циклоферона снижается активность антилизоцимных и антикомплементарных реакций у внутриклеточных паразитических микроорганизмов (шигеллы, сальмонеллы) [3], продемонстрировано прямое противовирусное действие циклоферона в отношении аденовируса человека.

Протективная активность циклоферона при гриппе у животных выражена слабее, чем активность этиотропных препаратов ремантадина и тамифлю (за исключением случаев резистентных штаммов), но проявляется в равной степени в отношении вирусов, как чувствительных, так и устойчивых к ремантадину и тамифлю. Это защитное действие проявляется снижением смертности, титров вируса в ткани легких, нормализацией структуры легочной ткани, ограничивая вирусную инфекцию на ранних сроках. Нарушение морфологии вирионов, формируемых в легких животных, свидетельствует о свойствах циклоферона интерферировать не только на ранних стадиях вирусной репликации, но и вмешиваться непосредственно в процессы вирусного морфогенеза, что достигается взаимодействием препарата с вирусным белком М1 [2], либо с цитоплазматическими доменами гемагглютина и нейраминидазы, взаимодействие которых с белком М1 играет решающую роль в определении морфологии вирионов [1].

Таким образом, можно говорить о циклофероне как о препарате комплексного механизма действия, воздействующем как на активность системы естественного иммунитета хозяина, так и на процессы собственно вирусного морфогенеза, снижая инфекционность вирусного потомства.

#### Сведения об авторах:

Зарубаев В.В. – кандидат биологических наук, руководитель лаборатории химиотерапии вирусных инфекций НИИ гриппа ЦСО РАМН, тел.: 8 (911) 928-04-95.

Коваленко Александр Леонидович – доктор медицинских наук, ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН»» (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»»), Россия, 191119, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 112, тел.: 8 (812) 110-82-25, 112-13-79, e-mail: sales@polysan.ru, НТФФ «ПОЛИСАН» www.polysan.ru

Сологуб Тамара Васильевна – доктор медицинских наук, профессор заведующая кафедрой инфекционных болезней Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. Тел. раб.: 8 (812) 274-97-54, e-mail: tomarasologub@rambler.ru

Романцов Михаил Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. Тел. раб.: 8 (812) 710-82-25, e-mail: RomantsovGCP@polysan.ru

Петров А.Ю. – кандидат фармацевтических наук, руководитель научно-исследовательской лаборатории ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»», тел.: 8 (812) 710-82-25.

#### Information about the authors:

Zarubaev V.V. – Candidate of Biological Sciences, head of the laboratory of the Chemotherapy of Virus Infections of the research institute of Influenza Northwest department of the Russian Academy of Medical Science, tel.: 8(911) 928-04-95.

Kovalenko Aleksandr Leonidovich – Scientific-Technological Pharmaceutical Firm «POLYSAN», Russia, 191119, Saint-Petersburg, Ligovsky prospect, 112, tel.: 8(812)110-82-25,112-13-79, e-mail: sales@polysan.ru, STPF «POLYSAN» www.polysan.ru

Sologub Tamara Vasilievna – Doctor of Medicine, Professor, head of the department of Infectious Diseases of the Saint-Petersburg State Medical Academy named after I.I.Mechnikov of Roszdrav, tel./fax: 8-812-717-27-07, e-mail: tomarasologub@rambler.ru

Romantsov Mikhail Grigorievich – Doctor of Medicine, Professor of the department of Infectious Diseases of SEEHPT «Saint-Petersburg State Medical Academy named after I.I.Mechnikov of Roszdrav». Tel.: 8-812-710-82-25. E-mail: RomantsovGCP@polysan.ru

Petrov A.Yu. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, head of the research laboratory of the Open Company «POLYSAN», tel.: 8(812) 710-82-25.

#### Список литературы

1. Ali A. Influenza Virus Assembly: Effect of Influenza Virus Glycoproteins on the Membrane Association of M1 Protein / A. Ali, R.T. Avalos, E. Ponimaskin, D.P. Nayak // J. Virol. – 2000. – Vol. 74 (18). – P. 8709–8719.
2. Bourmakina S.V. Reverse genetics studies on the filamentous morphology of influenza A virus / S.V. Bourmakina, A. Garcia-Sastre // J. Gen. Virol. – 2003. – Vol. 84. – P. 517–527.
3. Bukharin O.V. Influence of cycloferon on the biological properties of bacterial intracellular pathogens / O.V. Bukharin, D.A. Kirillov, N.V. Sheenkov, V.A. Kirillov // Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. – 2005. – Vol. 3. – P. 8–10.
4. Hale B.G. The multifunctional NS1 protein of influenza A viruses / B.G. Hale, R.E. Randall, J. Ortyn, D. Jackson // Journal of General Virology. – 2008. – Vol. 89. – P. 2359–2376.
5. Nelson M.I. The origin and global emergence of adamantane resistant A/H3N2 influenza viruses / M.I. Nelson, L. Simonsen, C. Viboud, M. Miller // Virology. – 2009. – Vol. 388. – P. 270–278.
6. Romantsov M.G. Cycloferon in the treatment of infectious diseases / M.G. Romantsov, F.I. Ershov, A.L. Kovalenko // Antibiot Khimioter. – 2008. – Vol. 53 (3–4). – P. 36–45.
7. Scholtissek C. How to overcome resistance of influenza A viruses against adamantane derivatives / C. Scholtissek, G. Quack, H.D. Klenk, R.G. Webster // Antiviral Res. – 1998. – Vol. 37. – P. 83–95.
8. Sheu T.G. Surveillance for Neuraminidase Inhibitor Resistance among Human Influenza A and B Viruses Circulating Worldwide from 2004 to 2008 / T.G. Sheu, V.M. Deyde, M. Okomo-Adhiambo, R. Garten // Antimicrob Agents Chemother. – 2008. – Vol. 52 (9). – P. 3284–3292.
9. Woodhead M. Neuraminidase inhibitors: progress in the management of influenza / M. Woodhead, D. Lavanchy, S. Johnston, P. Colman // Int. J. Clin. Pract. – 2000. – Vol. 54 (9). – P. 604–610.

УДК 616.9:616.428-053.2/.6:615.37

© Н.М. Шведова, Е.В. Михайлова, С.А. Хмилевская, 2010

© N.M. Shvedova, E.V. Mikhailova,  
S.A. Khmylevskaya, 2010

## ЭПШТЕЙНА-БАРРА ВИРУСНЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ У ДЕТЕЙ: ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИММУНОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ

**Н.М. Шведова, Е.В. Михайлова, С.А. Хмилевская***Саратовский государственный медицинский университет, г. Саратов, Россия*

*Шведова Н.М., Михайлова Е.В., Хмилевская С.А.* Эпштейна-Барр вирусный мононуклеоз у детей: фармакоэкономическое обоснование иммунотропной терапии // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 131–136.

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Саратовский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации» (ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава), 410710, г. Саратов, ул. Казачья, 112, тел.: 8 (845) 251-12-87.

**Резюме:** В работе представлены результаты наблюдения за 299 пациентами в возрасте от 4 до 14 лет с первичной Эпштейна-Барр вирусной инфекцией. Выявлены особенности течения инфекционного мононуклеоза при различных видах иммунокорригирующей терапии. Проведена клинко-экономическая оценка иммунокорригирующей терапии при первичной Эпштейна-Барр вирусной инфекции.

**Ключевые слова:** Эпштейна-Барр вирусная инфекция; иммунокорригирующая терапия; клинко-экономическое обоснование.

*Shvedova N.M., Mikhailova E.V., Khmylevskaya S.A.* Epstein-Barr virus mononucleosis in children. Pharmacoeconomical substantiation of immunotropic therapy // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 131–136.

State Educational Establishment of High Professional Training «Saratov State Medical University of the Federal Agency for Public Health and Social Development of the Russian Federation», 410710, Saratov, Kazachiya str., 112, tel.: 8(845) 251-12-87.

**Summary:** The research results are presented in the work. 299 patients aged 4–14 with primary Epstein-Barr viral infection have been observed. Features of a current infectious mononucleosis are revealed at different kinds of immunocorrection therapy. The clinical – economic estimation of immunocorrection therapy is spent at primary Epstein-Barr virus infection

**Keywords:** Epstein-Barr viral infection; immunocorrection therapy; clinical-economic substantiation.

Эпштейна-Барр вирусная инфекция (ЭБВИ) в настоящее время является серьезной эпидемиологической и клинической проблемой. Естественная восприимчивость человека к вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ) высокая (поражает 80–100% населения Земного шара), причем первичное инфицирование ВЭБ в 90–95% происходит в раннем детском возрасте (до трех лет). Заболеваемость острой формой ЭБВИ в различных регионах мира колеблется от 40 до 80 случаев на 100 тыс. населения [6]. Согласно исследованиям, проведенным в г. Саратове, среднегодовая заболеваемость составляет 4,7 на 100000 населения [1]. Установлена роль ВЭБ в развитии злокачественных новообразований, аутоиммунных заболеваний и синдрома хронической усталости. Все это свидетельствует об актуальности проблемы ЭБВИ [6].

Вирус Эпштейна-Барр – один из наиболее распространенных вирусов человека – относится к семейству герпес-вирусов подсемейства гамма-герпес-вирусов (4-ый тип), содержит ДНК в виде двойной спирали, характеризуется выраженным тропизмом к В-лимфоцитам, в которых длительно персистирует [2]. Большинство людей инфицированы ЭБВ, но у них отсутствуют какие либо симптомы (атипичная форма), однако, во многих случаях может развиваться острое инфекционное заболевание – инфекционный мононуклеоз, – характеризующееся лихорадкой, генерализованной лимфаденопатией, поражением носоглотки и ротоглотки, увеличением размеров печени и селезенки, количественными и качественными изменениями мононуклеаров в периферической крови.

Длительное персистирование вируса в организме обуславливает возможность хронического инфекционного мононуклеоза и реактивации инфекции при ослаблении иммунитета [3].

Входные ворота для ВЭБ – слизистая оболочка верхних дыхательных путей: вирус проникает в лимфоидную ткань, инфицирует В-лимфоциты, развивается поликлональная активация В-лимфоцитов, диссеминация возбудителя в составе В-лимфоцитов, синтез антител в ответ на антигенную стимуляцию снижен. В первую очередь ВЭБ поражает лимфоидные органы (миндалины, печень, селезенку) [6].

Следующий этап – образование клона сенсibilизированных цитотоксических CD8-клеток, последовательный синтез антител к VCA-, EA- и EBNA-антигенам вируса. Вследствие нарушения иммунного ответа и функциональной активности факторов врожденной резистентности (нейтрофилов, макрофагов, NK-клеток, системы интерферона) формируется вторичное ИДС [6].

Особенности Эпштейна-Барр вирусной инфекции позволяют рассматривать ее как заболевание иммунной системы, при котором возможно развитие целого ряда иммунопатологических реакций и создаются условия для возникновения аутоиммунных нарушений, агрессии провоспалительных цитокинов и свободных радикалов, обуславливающих различные осложнения со стороны функционирования органов и систем [5].

В настоящее время для лечения инфекционного мононуклеоза применяются следующие противови-



русные и иммуномодулирующие препараты: вирицидные препараты – инозин пранобекс (Изопринозин) [6]; аномальные нуклеозиды (Валтрекс, Ацикловир), Арбидол [7]; препараты ИФН – рекомбинантный ИФН  $\alpha$ -2 $\beta$  (Виферон) [12], Кипферон [11], Реаферон-ЕС-Липинт; интерфероны для в/м введения (Реаферон-ЕС, Реальдирон [11], Интрон А, Роферон А и др.); индукторы ИФН – Амиксин [6]; сверхмалые дозы антител к  $\gamma$ -ИФН (Анаферон) [8–10], Циклоферон [13], Неовир [6].

Перед практическими врачами всегда стоит проблема выбора лекарства для каждого пациента. Непродуманные решения в данной области не только ведут к неэффективному расходованию средств, но и наносят существенный вред пациентам [4].

Усовершенствование методов лечения инфекционного мононуклеоза имеет важное практическое и научное значение, так как будет способствовать гладкому периоду реконвалесценции и такому исходу заболевания как выздоровление в 100% случаев. По данным Л. А. Гульман, Л.М. Куртасовой, А.А. Андреевой (2005) в 75% случаев у детей, перенесших инфекционный мононуклеоз, через 12 месяцев наблюдается выздоровление, у 12,5% – рецидивирующее течение, у 12,5% – хроническое активное течение заболевания.

**Ц е л ь и с с л е д о в а н и я .** Выбор оптимального, клинически и экономически эффективного иммунокорригирующего средства для лечения ЭБВ – мононуклеоза у детей.

**М а т е р и а л и м е т о д ы и с с л е д о в а н и я .** Для исследования методом случайной выборки было отобрано 299 детей от 4-х до 14-ти лет включительно, получавших лечение по поводу первичной Эпштейна-Барра вирусной инфекции в условиях детской клинической инфекционной больницы № 5 г. Саратова с 2002 по 2009 годы.

Диагноз устанавливался на основании наличия клинического синдрома инфекционного мононуклеоза и определения серологических маркеров ЭБВ-инфекции. В исследование включались дети со среднетяжелой формой заболевания, наличием IgM к VCA, подтвержденным иммуноферментным анализом. Определение серологических маркеров Эпштейна-Барра вирусной инфекции осуществлялось с помощью диагностических наборов фирмы «Вектор-Бест», Россия. Помимо рутинных методов исследования у всех больных определялся ряд биохимических показателей сыворотки крови (активности аланинаминотрансферазы – ALT, аспаратаминотрансфераза – AST, билирубина на биохимическом анализаторе Vitalab Flexor E наборами реагентов фирмы «DiaSys», Германия). Всем обследованным проводилась 12-канальная электрокардиография в общепринятых отведениях на компьютерном аппарате с мониторным наблюдением фирмы «Волготех» (г. Саратов).

Лечение больных ЭБВ – мононуклеозом было комплексным и включало: дезинтоксикационную терапию, иммунокорригирующую терапию (циклоферон, виферон, анаферон, арбидол и их комбинации),

симптоматическую терапию, а также, в ряде случаев, антибактериальную терапию. Все препараты использовались в стандартных возрастных дозировках.

Пациенты, включенные в исследование, распределялись следующим образом: мальчики составили 59, 53%, девочки – 40,47%.

На основании различных видов иммунокорригирующей терапии все дети были разделены на 6 групп. В 1-ю группу (166 человек) вошли пациенты, получавшие курс циклоферона, во 2-ю группу (35 человек) – получавшие курс виферона, в 3-ю группу (30 человек) – получавшие комбинацию циклоферона и виферона, в 4-ю группу (20 человек) – получавшие курс анаферона, в 5-ю группу (18 человек) – получавшие курс арбидола, 6-ю группу составили дети (30 человек), получавшие только симптоматическую терапию, без включения в схему лечения иммунокорректоров. Группы были однородными по составу с учетом возраста, пола, тяжести заболевания.

При оценке эффективности лечения использовались следующие клинические критерии: характеристика общего состояния больного, продолжительность симптомов интоксикации, наличие и продолжительность лимфоаденопатии, тонзиллита, аденоидита, гепато- и спленомегалии, а также длительность сроков госпитализации. Кроме того, оценивались следующие лабораторные показатели: уровень гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ, наличие или отсутствие атипичных мононуклеаров, уровень трансаминаз, общего билирубина при поступлении и в периоде реконвалесценции, на основании чего делался вывод об опосредованном влиянии того или иного иммунокорректора на скорость нормализации лабораторных показателей, частоту развития постинфекционной анемии.

**Р е з у л ь т а т ы и с с л е д о в а н и я и и х о б с у ж д е н и е .** При анализе клинических проявлений заболевания и их выраженности было выявлено, что у всех детей заболевание начиналось остро. Наиболее ранние симптомы инфекционного мононуклеоза – повышение температуры тела, затруднение носового дыхания, видимое увеличение шейных лимфоузлов, ангина – наблюдались в 85–100% случаев (табл. 1).

При этом длительность симптомов интоксикации, определяющих тяжесть состояния больного, достоверно была ниже ( $p < 0,05$ ) в группах, получающих циклоферон ( $7,96 \pm 0,3$ ), виферон ( $7,0 \pm 0,5$ ), анаферон ( $7,46 \pm 0,43$ ), арбидол ( $7,37 \pm 0,34$ ), по сравнению с контрольной группой ( $10,64 \pm 1,15$ ), табл. 2.

Длительность лихорадочного периода с уровнем повышения температуры тела выше  $39,5^\circ\text{C}$  также статистически достоверно укорачивалась ( $p < 0,05$ ) при применении циклоферона ( $2,5 \pm 0,45$ ), виферона ( $2,25 \pm 0,75$ ), анаферона ( $2,3 \pm 0,46$ ), арбидола ( $1,5 \pm 0,35$ ), по сравнению с контрольной группой ( $5,1 \pm 0,32$ ), табл. 2.

По длительности локализованной лимфоаденопатии (поражение тонзиллярных и шейных лимфати-

Таблица 1

Клиническая симптоматика у больных в группах с различными методами лечения

Клинические симптомы		Всего с симптомами в группах наблюдения					
		1	2	3	4	5	6
		Циклоферон, n = 166	Виферон, n = 35	Циклоферон+ виферон, n = 30	Анаферон, n = 20	Арбидол, n = 18	Контрольная группа, n = 30
Симптомы интоксикации	Тяжелое состояние	8/4,8	2/5,7	5/16,7	1/5	1/5,6	1/3,3
	Среднетяжелое состояние	166/100	35/100	30/100	20/100	18/100	30/100
Повышение t тела	< 38,5	157/94,6	33/94,3	29/96,7	18/90	18/100	27/90
	38,5–39,5	130/78,3	25/71,4	23/76,7	10/50	9/50	26/86,7
	> 39,5	12/7,2	4/11,4	3/10	4/20	3/16,7	1/3,3
Лимфоадено-патия	локализованная	136/81,9	24/68,6	20/66,7	14/70	18/100	24/80
	генерализованная	114/68,7	20/57,1	22/73,3	12/60	10/55,6	23/76,7
Ангина		162/97,6	35/100	29/96,7	17/85	17/94,4	30/100
Аденоидит		154/92,8	33/94,3	29/96,7	19/95	17/94,4	27/90
Гепатомегалия		160/96,4	35/100	30/100	20/100	16/88,9	28/93,3
Спленомегалия		107/64,5	14/40	16/53,3	17/85	-	23/76,7
Экзантема		12/7,2	8/22,9	4/13,3	3/15	-	14/46,7
Постинфекционная анемия		25/15	10/28,6	9/30	5/25	4/22,2	2/6,7

Примечание. n – число наблюдений; / – в числителе абсолютные значения показателей, в знаменателе – относительные (в процентах,%).

Таблица 2

Средняя продолжительность основных клинических симптомов (M ± m, в днях) и длительность госпитализации (койко-день) у больных в группах с различными методами лечения

Продолжительность клинических симптомов (в днях)		1	2	3	4	5	6
		Циклоферон, n = 166	Виферон, n = 35	Циклоферон +виферон, n = 30	Анаферон, n = 20	Арбидол, n = 18	Контрольная группа, n = 30
Длительность симптомов интоксикации	Тяжелое состояние	1,75 ± 0,25	4,0 ± 0,2	3,8 ± 0,58	4,1 ± 0+58	1,2 ± 0,35	1,5 ± 0,34
	Среднетяжелое состояние	7,96 ± 0,3*	7,0 ± 0,5*	8,16 ± 0,52	7,46 ± 0,43*	7,37 ± 0,34*	10,64 ± 1,15
Длительность лихорадочного периода	< 38,5	4,98 ± 0,4	4,7 ± 0,68	5,42 ± 0,63	5,3 ± 0,35	5,6 ± 0,23	7,73 ± 1,46
	38,5–39,5	4,06 ± 0,49	3,13 ± 0,58	3,5 ± 0,5	4,1 ± 0,56	4,23 ± 0,34	3,9 ± 0,8
	> 39,5	2,5 ± 0,45*	2,25 ± 0,75*	2,0 ± 0,58*	2,3 ± 0,46*	1,5 ± 0,35*	5,1 ± 0,32
Лимфоадено-патия	Локализованная	9,0 ± 0,52	8,93 ± 0,97	7,2 ± 0,81*	8,2 ± 0,43	9,3 ± 0,46	11,0 ± 2,0
	Генерализованная	8,43 ± 0,35*	9,64 ± 0,88	9,7 ± 0,64	9,9 ± 0,34	9,92 ± 0,72	12,86 ± 2,03
Ангина		6,28 ± 0,2	5,04 ± 0,4	6,29 ± 0,5	6,27 ± 0,35	9,23 ± 0,45	6,07 ± 0,6
Аденоидит		7,32 ± 0,32	6,42 ± 0,53	7,83 ± 0,58	7,88 ± 0,55	8 ± 0,47	7,82 ± 1,02
Гепатомегалия		8,63 ± 0,32*	9,58 ± 0,58	10,52 ± 0,59	11,34 ± 0,48	9,7 ± 0,34	11,3 ± 1,26
Спленомегалия		7,45 ± 0,35*	6,64 ± 0,75*	9,09 ± 1,27	10,01 ± 0,34	-	10,29 ± 1,34
Экзантема		6,17 ± 0,66	5,88 ± 1,08	5,5 ± 0,65	5,4 ± 0,32	-	8,83 ± 0,95
Койко-день		7,56 ± 0,12*	8,77 ± 0,43	10,16 ± 0,53	9,1 ± 0,3	9,1 ± 0,3	10,57 ± 1,41

Примечание. n – число наблюдений; \* – отличие от контрольной группы достоверно, p < 0,05

ческих узлов) в группах сравнения различий не выявлено (табл. 2). Лимфатические узлы при пальпации были плотноэластичные, не спаянные между собой и с окружающими тканями, кожа над лимфатическими узлами не была изменена.

Наличие генерализованной лимфоаденопатии (увеличение тонзиллярных, шейных, над- и подключичных, подмышечных, паховых лимфоузлов) наблюдалось у больных 1-й группы – в 68,7% случаев, 2-й – в 57,1%, 3-й – в 73,3%, 4-й – в 60%, 5-й – в 55,6%, 6-й

(контрольной) – в 76,7% (табл. 1). При этом длительность симптомов генерализованной лимфоаденопатии статистически достоверно была короче при применении циклоферона –  $8,43 \pm 0,35$  дней, в контрольной группе –  $12,86 \pm 2,03$  дней (табл. 2).

Тонзиллярный синдром в 85–100% случаев во всех группах проявлялся наличием гиперемии зева у всех больных, гипертрофией миндалин, появлением на небных миндалинах в первые дни болезни налетов в виде полосок или островков, преимущественно в лакунах миндалин (табл. 1), и, независимо от состава проводимой терапии, купировался через 5–7 дней (табл. 2).

Постоянным симптомом являлось поражение носоглоточной миндалины, с чем была связана выраженная заложенность носа, затруднение носового дыхания, т. е. проявления аденоидита. Значимых изменений в длительности симптомов аденоидита у детей в группах сравнения не наблюдалось (табл. 2).

На 2–4-й день нахождения в стационаре у больных регистрировались различные экзантемы. В 1-й группе это наблюдалось в 7,2% случаев, во 2-й группе – в 22,9%, в 3-й группе – в 13,3%, в 4-й группе – в 15%, в 6-й группе – в 46,7%. Продолжительность экзантемы не зависела от методов лечения (табл. 2).

При поступлении в стационар у 90% детей отмечалась гепатомегалия, у 59,2% – спленомегалия. При анализе динамики симптомов гепато- и спленомегалии в исследуемых группах было установлено, что симптомы статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) более быстро регрессировали при применении циклоферона, при применении виферона сокращалась только длительность спленомегалии (табл. 2). В остальных группах симптомы сохранялись более длительно, без значимых расхождений (табл. 2).

Также было отмечено, что при применении циклоферона уменьшался процент возникновения постинфекционных анемий. При применении циклоферона появление постинфекционной анемии наблюда-

лось в 15% случаев, виферона – в 28,6% случаев, комбинации циклоферона и виферона – в 30%, арбидола – в 22,2% случаев, анаферона – в 25% случаев, в контрольной группе – в 6,7% случаев (табл. 1).

У каждого пациента, включенного в исследование, в 1-й и на 5–7-й день начала лечения проводилось определение и оценка следующих показателей: общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула, СОЭ, атипичные мононуклеары), биохимический анализ крови (уровень трансаминаз, общего билирубина, тимоловая проба).

Значимых изменений лабораторных гематологических показателей, колебания которых соответствовали фазности развития инфекционного процесса, среди детей, получавших иммунокорректирующие препараты, не выявлено.

Повторное определение в крови атипичных мононуклеаров на 5–7-й день пребывания в стационаре выявляло их отсутствие у 85,5% пациентов при получении курса циклоферона, у 91,4% при получении курса виферона, у 46,7% при получении комбинированной терапии циклоферон + виферон, у 48% при получении курса анаферона, у 45% при получении курса арбидола.

В биохимическом анализе крови в острый период заболевания отмечалось умеренное повышение уровня трансаминаз во всех изучаемых группах. При повторном определении биохимических показателей крови на 7–9-й день пребывания в стационаре отмечалась положительная динамика во всех наблюдаемых группах. Достоверных отличий между группами не выявлено (табл. 3).

Средняя продолжительность госпитализации составила в группе, получавшей циклоферон  $7,56 \pm 0,12$  койко-дней, виферон –  $8,77 \pm 0,43$ , циклоферон+виферон –  $10,16 \pm 0,53$  койко-дня, арбидол –  $9,0 \pm 0,58$ , анаферон –  $9,1 \pm 0,3$ , в контрольной группе –  $10,57 \pm 1,41$  койко-дней (табл. 2). Выявлено статис-

Таблица 3  
Динамика биохимических показателей у больных в группах с различными методами лечения

Показатель	День исследования	1	2	3	4	5	6	Норма
		Циклоферон n = 166	Виферон n = 35	Циклоферон + виферон, n = 30	Анаферон n = 20	Арбидол, n = 18	Контрольная группа, n = 30	
		Биохимические показатели крови по группам исследования						
Тимоловая проба	1	6,0 ± 0,82	5,41 ± 0,81	6,66 ± 1,2	6,5 ± 1,15	6,4 ± 1,1	5,48 ± 2,27	0–5 ЕД
	7–9	8,86 ± 1,52	7,78 ± 1,75	7,5 ± 1,8	7,1 ± 1,7	7,2 ± 1,9	7,83 ± 4,14	
АлАТ	1	68,2 ± 12,76	39,93 ± 9,66	86,05 ± 20,6	64,3 ± 15,4	52,4 ± 13,7	58,16 ± 25,11	До 30
	7–9	52,24 ± 9,21	33,79 ± 6,97	63,9 ± 11,4	53,8 ± 9,8	42,8 ± 9,34	49,0 ± 10,75	
АсАТ	1	48,43 ± 6,75	45,45 ± 9,64	69,24 ± 10,79	55,2 ± 9,5	50,9 ± 7,52	53,64 ± 12,2	До 40
	7–9	37,96 ± 4,36	45,0 ± 6,2	44,67 ± 4,16	42,5 ± 4,5	41,32 ± 5,43	58,2 ± 11,83	
Билирубин общий	1	8,19 ± 0,81	6,23 ± 1,0	8,72 ± 2,47	8,8 ± 2,5	8,88 ± 2,3	13,67 ± 6,58	8,5–20,5
	7–9	8,38 ± 0,96	5,15 ± 1,25	5,51 ± 1,52	6,7 ± 1,8	8,32 ± 2,4	14,5 ± 5,63	

Примечание. \* – нормальные показатели по данным Литвинова А.В.

Таблица 4

Оценка экономической эффективности препаратов для лечения инфекционного мононуклеоза у детей в группах сравнения

Показатель	1	2	3	4	5	6
	Циклоферон, n = 166	Виферон, n = 35	Циклоферон +виферон, n = 30	Анаферон, n = 20	Арбидол, n = 18	Контрольная группа, n = 30
Койко-дни	7,56 ± 0,12	8,77 ± 0,43	10,16 ± 0,53	9,1 ± 0,3	9,0 ± 0,58	10,57 ± 1,41
Общая стоимость (к/д*стоимость койко-дня)	4158	4823,5	5588	5005	4950	5813,5
Курсовая стоимость препарата, руб.	313*	240*	553*	135*	189,5*	0
Сумма прямых затрат, руб.	4471	5063,5	6141	5140	5139,5	5813,5
Разница, руб.	-1342,5	-750	+327,5	-673,5	- 674	0

Примечание. \* – данные взяты с сайта www.farmnet.ru

тически достоверное сокращение продолжительности сроков заболевания в 1-й группе, т. е. при использовании циклоферона.

Экономическая эффективность изменения схемы медикаментозного лечения оценивалась путем сравнения влияния стоимости медикаментов на курс лечения и сроки пребывания в стационаре. В проведенном нами исследовании продолжительность 1 случая у детей группы сравнения составила  $10,57 \pm 1,41$  дня. Учитывая то, что стоимость одного койко-дня больного инфекционным мононуклеозом составляет 550 рублей (на 2009 год), затраты на одного ребенка группы сравнения составили в среднем 5813,5 рублей. Затраты на одного ребенка, получавшего циклоферон парентерально, с учетом стоимости препарата, составили 4471 рубль (табл. 4). Таким образом, удорожание лечения на 313 рублей дает экономический эффект в 1342,5 рубля. Следовательно, экономическая эффективность на 1000 больных составляет при применении циклоферона – 1342500 рублей, при применении виферона – 750.000 рублей, анаферона – 673.500 рублей, арбидола – 674.000 рублей.

#### Выводы

1. На фоне терапии иммунокорригирующими средствами первичной Эпштейна-Барра вирусной инфекции наблюдается сокращение сроков пребывания больных в стационаре при применении циклоферона статистически достоверно, в среднем, на 3 койко-дня.
2. На фоне терапии циклофероном, вифероном наблюдается уменьшение выраженности и длительности симптомов интоксикации, температурной реакции, гепато-, спленомегалии, лимфопролиферативного синдрома.
3. На фоне применения циклоферона наблюдается меньшая частота развития постинфекционной анемии.
4. Включение иммунокорригирующих средств в комплекс лечебных мероприятий при первичной Эпштейна-Барра вирусной инфекции является клинически и экономически обоснованным, применение циклоферона в комплексной терапии ЭБВ-мононук-

леоза у детей наиболее клинически и экономически выгодно.

#### Список литературы

1. Инфекционные болезни у детей / Под ред. В.Н. Тимченко. – С.-Пб.: СпецЛит, 2006. – 420 с.
2. Зайцева И.А. Инфекционный мононуклеоз у детей / И. А. Зайцева, С.А. Хмилевская, И.А. Бережнова // Детские инфекции: Научно-практический журнал ассоциации педиатров-инфекционистов. – 2004. – № 3. – С. 65–68.
3. Патогенетическое обоснование иммунокорректирующей терапии при инфекционном мононуклеозе у детей. / В.В. Фомин и др. // Детские инфекции. – 2006. – № 3. – С. 23–26
4. Потарская Е.В. Клинические особенности течения Эпштейна-Барра вирусной инфекции у детей, перенесших инфекционный мононуклеоз / Е.В. Потарская, А.П. Помогаева, О.И. Уразова // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5. – № 5. – С. 112–117.
5. Рудакова А.В. Фармакоэкономический анализ в организации централизованного лекарственного обеспечения / А.В. Рудакова. – С.-Пб.: СпецЛит, 2004. – 26 с.
6. Тимченко В.Н. Новый иммунокорректор – циклоферон для педиатрической практики: Учебн. Пособие / В.Н. Тимченко, Л.Г. Горячева, М.Г. Романцов. – СПб., 2000. – 15 с.
7. Учайкин В.Ф. Информация о профилактической и терапевтической эффективности препарата арбидол при гриппе, других острых респираторных вирусных инфекциях, ротавирусной инфекции, инфекционном мононуклеозе у детей / В.Ф. Учайкин. – М., 2005. – 35 с.
8. Феклисова Л.В. Клиника, диагностика и лечение инфекционного мононуклеоза у детей. Пособие для врачей / Л.В. Феклисова, Е.Р. Мескина, Л.А. Галкина, С.П. Казакова. – М. – 2004. – 23 с.
9. Фомин В.В. О возможных механизмах гиперчувствительности немедленного типа при инфекционном мононуклеозе у детей / В.В. Фомин, Е.Е. Удилова // Уральский медицинский журнал. – 2007. – № 3 (31). – С. 14–20.
10. Харламова Ф.С. Вирусы семейства герпеса и иммунитет / Ф.С. Харламова // Детские инфекции. – 2006. – Т. 5. – № 3. – С. 30–33.
11. Хмилевская С.А. Эпштейна – Барра вирусная инфекция у детей: особенности цитокинового ответа и иммунопатологические реакции / С.А. Хмилевская, И.А. Зайцева // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5. – № 2. – С. 222.

12. Чуйкова К.И. Эффективность лечения инфекционного мононуклеоза Анафероном детским / К.И. Чуйкова, Л.А. Журавлева // Детские инфекции. – 2006. – № 3. – С. 66–69.

13. Эпштейна-Барра вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению / Э.Н. Симованьян и др. // Лечащий врач: медицинский научно-практический журнал. – 2007. – № 7. – С. 36–41.

#### Сведения об авторах:

Шведова Надежда Михайловна – ассистент кафедры детских инфекционных болезней Саратовского государственного медицинского Университета. Тел.: 8 (452) 56-08-76, e-mail: Nusha2210@yandex.ru

Михайлова Елена Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Саратовского государственного медицинского Университета. Тел.: 8 (452) 26-32-77, e-mail: ied@sgmu.ru

Хмилевская Светлана Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент, кафедры детских инфекционных болезней Саратовского государственного медицинского Университета. Тел.: 8 (927) 226-50-11, e-mail: hmils@mail.ru

#### Information about the authors:

Shvedova Natalya Mikhaylovna – assistant Head of Department of Children Infectious Diseases, Saratov State Medical University. Tel.: 8(452) 56-08-76, e-mail: Nusha2210@yandex.ru

Mikhaylova Yelena Vladimirovna – doctor of Medical Science, professor, Saratov State Medical University, Head of Department of Children Infectious Diseases. Tel.: 8(452)26-32-77, e-mail: ied@sgmu.ru

Khmilevskaya Svetlana Anatolyevna – candidate of Medical Science, associate professor, Saratov State Medical University, Department of Children Infectious Diseases. Tel.: 8(927) 226-50-11, e-mail: hmils@mail.ru

УДК 616.36-002:615.38

© Р.Х. Хайитов, Х.Ю. Ахмедова, 2010

© R.Kh. Khayitov, H.Yu. Akhmedova, 2010

## О ПРИЧИНАХ И ВОЗМОЖНОСТИ СНИЖЕНИЯ ЧАСТОТЫ ЗАРАЖЕНИЯ ЛЮДЕЙ HBV, HCV И HIV ЧЕРЕЗ ДОНОРСКУЮ КРОВЬ

**Р.Х. Хайитов, Х.Ю. Ахмедова**

*Научно-исследовательский институт эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний, г. Ташкент, Республика Узбекистан*

Хайитов Р.Х., Ахмедова Х.Ю. О причинах и возможности снижения частоты заражения людей HBV, HCV и HIV через донорскую кровь // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 136–138.

Научно-исследовательский институт эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний Минздрава Республики Узбекистан, 100133, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Решетова, 2, тел. (998-71) 143-36-05, факс (998-71) 275-66-92, e-mail: umid\_bek53@mail.ru.

**Резюме:** Тестированию методом иммуноферментного анализа (ИФА) одновременно подвергались сыворотка крови и лимфоциты 73 доноров. При ИФА сыворотки крови HBsAg был обнаружен у 1 донора, а маркеры HIV обнаружены не были. При ИФА лимфоцитов крови HBsAg был обнаружен у 9 доноров, маркеры HIV – у 1 донора. Эти результаты, наряду с доказательством лимфотропизма HBV и HIV, указывают на огромное практическое значение использования лимфотропных свойств вирусов, на возможность повышения достоверности и снижения частоты ложноотрицательных результатов при ИФА-тестировании доноров крови на предмет зараженности HBsAg и HIV.

**Ключевые слова:** HBV; HCV; HIV; донорская кровь; иммуноферментный анализ.

Khayitov R.Kh., Akhmedova H.Yu. On causes and possibility of frequency rate decrease of human HBV, HCV and HIV infection through donor blood // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 136–138.

Research Institute of Epidemiology, Microbiology & Infection Diseases, 2, Reshetov str, Tashkent, 100133, Republic of Uzbekistan, tel.: 8(998-71) 143-36-05, fax 8(998-71) 275-66-92, e-mail: umid\_bek53@mail.ru.

**Summary:** 73 blood and lymphocyte samples from blood donors have been tested by ELISA. One HBsAg positive blood serum sample has been revealed and HIV markers were not revealed. 9 HBsAg one HIV markers positive lymphocytes samples have been revealed. These results with justification of lymphotropic features of HBV and HIV indicate the great practical value of these features of viruses, improving the quality and reduction of false-negative results during ELISA of blood donor's samples for HBsAg and HIV.

**Keywords:** HBV; HCV; HIV; donor blood.

**Р**ост частоты заболеваемости хроническими вирусными гепатитами В и С (ВГВ и ВГС), а также ВИЧ-инфекцией среди населения способствовал превращению данной медицинской проблемы в проблему социальную, создающую угрозу будущему наций и государств. По данным ученых стран СНГ и Республики Узбекистан, далеко нередки случаи заражения людей, особенно детей, этими инфекциями в результате трансфузии зараженной донорской крови или её препаратов, осуществляемых по жизненным показаниям. Это является прямым свидетельством несовершенства использу-

емых методов тестирования крови доноров на предмет зараженности HBV и HCV, а также HIV.

В диагностических лабораториях, в том числе в донорских пунктах, тестирование больных и доноров на инфицированность HBV, HCV и HIV осуществляется методом иммуноферментного анализа (ИФА) или полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Имеются сообщения о персистенции HBV, HCV и HIV в мононуклеарных клетках крови, в частности, в лимфоцитах и макрофагах. Но оценке данного факта с позиций патогенеза, клиники и, особенно, диагностики

этих вирусных инфекций не уделено внимания. Факт лимфотропности HBV и HIV имеет огромное диагностическое значение при ИФА-анализе. Метод ИФА, в зависимости от применяемого типа диагностикума, позволяет определять различные маркеры HBV, HCV и HIV в сыворотке крови. Многочисленные данные литературы свидетельствуют, что титр маркеров (антигенов либо антител) HBV, HCV и HIV в сыворотке крови зараженных лиц имеют периодические и выраженные колебания. В период сероконверсии в сыворотке крови зараженных лиц антигены или антитела «исчезают» или резко уменьшаются до концентрации ниже диагностического порога чувствительности метода и в результате серологического окна могут не выявляться на ИФА и ПЦР. По истечении определенного периода титр антигенов или антител снова возрастает до значений выше диагностического титра ИФА-метода [1, 2, 3]. То есть, ИФА и ПЦР дают положительную реакцию только в период содержания достаточного титра антител или антигенов HBV, HCV и HIV в сыворотке крови. Следовательно, либо в результате сероконверсии, либо по другим причинам, временное уменьшение титра или исчезновение антител или антигенов HBV, HCV и HIV в сыворотке крови обследуемых приводит к ложноотрицательным результатам ИФА и ПЦР, что и является основной причиной заражения людей при инфузиях крови и ее препаратов.

**Цель исследования.** Сравнительная оценка частоты выявления маркеров HBV и HIV при ИФА-тестировании сыворотки и содержимого лимфоцитов крови.

**Материал и методы исследования.** При плановом заборе крови у 73 доноров на-

ми проведено одновременное исследование методом ИФА сыворотки крови и содержимого лимфоцитов. Сыворотка и содержимое лимфоцитов исследовались с применением одних и тех же тест-систем. Определение маркеров ВГ проводилось с помощью тест-систем фирмы «ВЕКТОР – БЕСТ» и «Диагностические системы» (г. Нижний Новгород, Россия). Сыворотка крови исследовалась по общепринятой методике ИФА. Для получения содержимого лимфоцитов из 5–6 мл крови они выделялись в градиенте плотности фиколл-верографин, промывались и осаждались в 0,5 мл физиологического раствора, разрушались путем замораживания. Полученная суспензия содержимого лимфоцитов подвергалась ИФА также по общепринятой методике. ИФА исследование проводилось в Национальной Референс-лаборатории МЗ РУз.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Из 73 доноров крови при ИФА сыворотки крови на маркеры HBsAg положительный результат был получен у 1 донора, а при исследовании содержимого лимфоцитов крови HBsAg был обнаружен у 9 доноров. Вполне реально, что в данном случае ИФА сыворотки крови дало ложноотрицательные результаты у 8 (10,96%) доноров. При исследовании сыворотки крови доноров на предмет зараженности ВИЧ по общепринятой методике все пробы (100%) дали отрицательный результат, а при исследовании содержимого лимфоцитов по предлагаемой нами методике у 1 (1,37%) донора был получен убедительный положительный ответ. Также реально, что данный донор был ВИЧ-инфицированным, но из-за недостатков ИФА-тестирования у него был получен отрицательный результат (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительный анализ результатов ИФА сыворотки крови и содержимого лимфоцитов на предмет обнаружения маркеров HBV и HIV у доноров крови

Результаты ИФА (n = 73)				
	HBV		HIV	
	Сыворотка	Лимфоциты	Сыворотка	Лимфоциты
Отрицательно	72	64	73	72
Положительно	1	9	0	1
	(Контр. 0,105) 0,041 (отриц.) 0,043 (отриц.) 0,044 (отриц.) 0,043 (отриц.) 0,054 (отриц.) 0,081 (отриц.) +3,221 (полож.) 0,044 (отриц.) 0,049 (отриц.)	(Контр. 0,105) +0,399 (полож.) +0,342 (полож.) +0,899 (полож.) +0,324 (полож.) +0,607 (полож.) +0,413 (полож.) +2,997 (полож.) +0,325 (полож.) +0,344 (полож.)	(Контр. 0,228) 0,139 (отриц.)	(Контр. 0,228) +0,844 (полож.)

**Заключение.** Таким образом, при тестировании доноров крови на предмет зараженности HBV и HIV методом ИФА наибольшая частота выявления маркеров этих вирусов отмечалась при исследовании содержимого лимфоцитов. Эти результаты, наряду с доказательством лимфотропизма у

HBV и HIV, указывают на огромное практическое значение использования лимфотропных свойств вирусов для повышения достоверности и снижения ложноотрицательных результатов при тестировании методом ИФА доноров крови на предмет зараженности HBsAg и HIV.

## Список литературы

1. Жибурт Е.Б. Возможности ранней диагностики вирусных заболеваний / Е.Б. Жибурт, А.Х. Асади, Е.Г. Черкасов, П.В. Рейзман // Ж. микроб. эпидем. и иммунобиол. – 2005. – № 5. – С. 71–73.

## Сведения об авторах:

Хайитов Равшан Хуррамович – врач-реаниматолог Научно-исследовательского института эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний Минздрава Республики Узбекистан, тел.: 8 (391) 243-27-21.

Ахмедова Халида Юлдашевна – доктор медицинских наук, сотрудник Научно-исследовательского института эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний Минздрава Республики Узбекистан, тел.: 8 (391) 243-27-21.

## Information about the authors:

Khaitov Ravshan Khurramovich – reanimatologist, Research Institute of Epidemiology, Microbiology & Infection Diseases under Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, tel.: 8(998-71) 243-36-05, e-mail: sebastian23@mail.ru

Akhmedova Halida Yuldashevna – Philosophy Doctor (doctor) of medical science, Research Institute of Epidemiology, Microbiology & Infection Diseases under Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, tel.: 8(+99897) 705-48-96, fax: 8(998-71) 275-66-92, e-mail: smaginartem@yahoo.com

2. Закономерности персистенции HCV в плазме и лейкоцитах при хронической HCV-инфекции / О.О. Знойко [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – № 4. – С. 59–64.

3. Alter H.J. To C or to not to C: These are the questions / H.J. Alter // Blood. – 1995. – № 85. – P. 81–95.

УДК [616.314.17].18-008.1-06: 616-002.5]-092 (045)

©Е.А. Александрова, Н.Е. Казимирова,  
А.В. Лепилин, А.А. Шульдяков, 2010  
© E.A. Aleksandrova, N.E. Kazimirova, A.V. Lepilin,  
A.A. Shuldyakov, 2010

## КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ПАРОДОНТИТА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

**Е.А. Александрова, Н.Е. Казимирова, А.В. Лепилин, А.А. Шульдяков**  
*Саратовский государственный медицинский университет, г. Саратов, Россия*

*Александрова Е.А., Казимирова Н.Е., Лепилин А.В., Шульдяков А.А. Клинико-патогенетические аспекты развития пародонтита у больных туберкулезом легких // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 138–141.*

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Саратовский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации» (ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава), 410710, г. Саратов, ул. Казачья, 112, тел.: (8452) 27-33-70, 51-15-32 факс: (8452) 51-15-34, 51-16-17. E-mail: meduniv@sgmu.ru

**Резюме:** С целью изучения механизмов формирования и особенностей течения пародонтита у больных очаговым туберкулезом легких проведено обследование 45 пациентов, разделенных на три основные группы: больные с пародонтитом и очаговым туберкулезом легких, пародонтитом, туберкулезом без пародонтита.

Установлено, что у больных пародонтитом при наличии активного туберкулеза легких развитие местной воспалительной реакции протекает с увеличением инфекционной нагрузки, активацией провоспалительных цитокинов в жидкости пародонтальных карманов. Доказано, что фактором, обуславливающим частые и продолжительные рецидивы патологии пародонта при активном туберкулезе, является развитие патологического процесса на фоне синдрома эндотоксикоза, дисбаланса перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы.

**Ключевые слова:** пародонтит; туберкулез.

*Aleksandrova E.A., Kazimirova N.E., Lepilin A.V., Shuldyakov A.A. Clinical-pathogenetic aspects of periodontitis development in patients with pulmonary tuberculosis // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 138–141.*

State Educational Establishment of High Professional Training «Saratov State Medical University of the Federal Agency for Public Health and Social Development of the Russian Federation», 410710, Saratov, Kazachiya str., 112, tel.: (8452) 27-33-70, 51-15-32 fax: (8452) 51-15-34, 51-16-17 E-mail: meduniv@sgmu.ru http://www.sgm.ru

**S u m m a r y :** With the purpose to study the mechanisms of formation and peculiarities of periodontitis course in patients against the background of focal tuberculosis, the examination of 45 patients divided into three basic groups (patients with periodontitis and HIV-infection; patients with periodontitis; and HIV-infected without periodontitis) has been carried out.

It was determined, that the patients with periodontitis and focal tuberculosis had the development of local inflammatory reaction with infectious assignment, activation of anti-inflammatory cytokines in parodontal pockets' fluid. It was also proved, that the cause factor of frequent and long relapses in parodontal pathology in focal tuberculosis was the development of pathologic process against the background of endotoxikosis syndrome, disbalance of lipid peroxidation and antioxidant system.

**К e y w o r d s :** periodontitis; tuberculosis.

**К** настоящему времени установлено, что заболевания пародонта оказывают неблагоприятное воздействие на функцию пищеварения, психоэмоциональную сферу, снижают резистентность организма к действию инфекционных и других факторов, приводят к сенсибилизации боль-

ного на фоне дисбаланса в ключевых звеньях гомеостаза человека [2, 3]. Патология пародонта у лиц с коморбидной патологией в связи с возможным взаимооттягивающим характером течения является одним из актуальных вопросов в современной стоматологии.

Как известно, в последние десятилетия в России, как и в других странах, заболеваемость туберкулезом характеризуется четкой тенденцией роста при увеличении доли пациентов с прогрессирующим течением специфического процесса [4]. Пролонгированный характер приема противотуберкулезных средств, в совокупности с полипрагмазией, могут усугублять имеющиеся дезадаптационные сдвиги у фтизиатрических больных [1], что способствует прогрессированию патологии пародонта. Вместе с тем, научных работ по исследованию течения и патогенеза пародонтита у пациентов с очаговым туберкулезом в доступной литературе мы не обнаружили.

**Ц е л ь и с с л е д о в а н и я .** Изучение механизмов формирования и особенностей течения пародонтита у больных с впервые выявленным очаговым туберкулезом легких.

**М а т е р и а л и м е т о д ы и с с л е д о в а н и я .** Для выявления особенностей развития пародонтита у больных очаговым туберкулезом сформированы следующие критерии включения в исследование:

1-я группа (15 человек) – больные хроническим пародонтитом легкой степени тяжести, мужчины и женщины в возрасте 20–40 лет с впервые выявленным очаговым туберкулезом легких через 2–2,5 месяца от начала специфической терапии противотуберкулезными препаратами по III режиму;

2-я группа (15 человек) – больные мужчины и женщины в возрасте 20–40 лет с хроническим пародонтитом легкой степени тяжести с исключенным туберкулезом;

3-я группа (15 человек) – больные с впервые выявленным очаговым туберкулезом через 2–2,5 месяца от начала специфической терапии противотуберкулезными препаратами по III режиму, мужчины и женщины в возрасте 20–40 лет, без признаков пародонтита.

Критерии исключения: больные с другими формами пародонтита и другими клиническими формами туберкулеза, острыми инфекционными заболеваниями, хроническими вирусными гепатитами, хроническими заболеваниями внутренних органов в стадии обострения, онкологическими заболеваниями любой локализации, хроническим алкоголизмом, беременность, период лактации, отказ больного от участия в исследовании на любом этапе.

Диагноз «пародонтит, легкая степень тяжести» устанавливался в соответствии с классификацией, принятой XVI Пленумом Всесоюзного общества стоматологов (1983) [2, 3]. При постановке диагноза, оценки тяжести заболевания и эффективности лечебных мероприятий учитывались индексные параметры и результаты проб: индекс гигиены полости рта (Greene J., Vermillion J., 1969), индекс кровоточивости (Muhleman H., Son S., 1971), папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (Parma C., 1960), пародонтальный индекс (Russel A., 1967).

Диагноз «очаговый туберкулез легких» устанавливался в соответствии с классификацией, принятой на VII Российском съезде фтизиатров и закреплённой приказом МЗ РФ от 21 марта 2003 г. № 109. Диагноз устанавливался на основании стандартного объема клинико-лабораторных и рентгенологических методов обследования в соответствии с приказом № 109.

Уровень малонового диальдегида (МДА) исследовали методом Гончаренко М.С. и Латиновой А.М. (1985), активность супероксиддисмутазы (СОД) – по методике Fried R. (1975). Показатели интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) в жидкости пародонтальных карманов (ЖПК) оценивали с помощью иммуноферментных тест-систем ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург, Россия). Частоту встречаемости микробных инфектов (HSV-I, CMV, C. albicans, C. trachomatis) в ЖПК исследовали по данным детекции микроорганизмов методом полимеразной цепной реакции.

Полученные результаты обрабатывались статистически с помощью компьютера Pentium IV и пакетов программ для статистической обработки «Microsoft Excel for Windows 4.0» («Microsoft Corp. ») и «Statistica 6.0».

**Р е з у л ь т а т ы и с с л е д о в а н и я и и х о б с у ж д е н и е .** При оценке клинической картины у больных пародонтитом и очаговым туберкулезом легких с учетом индексных показателей констатируется, что практически по всем оцениваемым параметрам проявления пародонтита на фоне сочетанной патологии были минимально более выраженными без существенных отличий от больных без туберкулеза (табл. 1).

Таблица 1

Индексные показатели, характеризующие пародонтит у обследованных пациентов (М  $\pm$  m)

Изучаемые показатели	Группы	
	Пародонтит в сочетании с очаговым туберкулезом легких (n = 15)	Пародонтит (n = 15)
Индекс гигиены	3,22 $\pm$ 0,17	3,19 $\pm$ 0,11
Индекс кровоточивости	1,76 $\pm$ 0,12	1,72 $\pm$ 0,08
Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс	26,7 $\pm$ 1,1	26,3 $\pm$ 1,41
Пародонтальный индекс	0,78 $\pm$ 0,06	0,77 $\pm$ 0,04

**П р и м е ч а н и е .** \* – различия достоверны (p < 0,05) при сравнении группы с пародонтитом и пародонтитом на фоне туберкулеза



Таблица 2

Микробный пейзаж пародонтальных карманов рта у обследованных (процент выявляемости методом ПЦР)

Изучаемые показатели	Группы		
	Пародонтит в сочетании с очаговым туберкулезом легких (n = 15)	Пародонтит (n = 15)	Очаговый туберкулез легких (n = 15)
Cytomegalovirus	20	13,3	13,3
Herpes sympl. virus I	60	33,3	26,7
Candida albicans	40	33,3	33,3
Chlamydia trachomatis	33,3	26,7	20

Таблица 3

Параметры цитокинов, липопероксидации и маркеры эндотоксикоза у обследованных (M ± m)

Изучаемые показатели	Группы			
	Здоровые лица (n = 20)	Пародонтит в сочетании с очаговым туберкулезом легких (n = 15)	Пародонтит (n = 15)	Очаговый туберкулез (n = 15)
МДА, (нмоль/мл)	2,82 ± 0,12	3,34 ± 0,06*	2,86 ± 0,11	3,17 ± 0,06*
Активность СОД, (усл. ед.)	310,5 ± 20,5	251,5 ± 6,3*	302,3 ± 13,4	259,7 ± 6,3*
СрМ (опт. ед.)	0,26 ± 0,01	0,36 ± 0,02*	0,27 ± 0,02	0,35 ± 0,02*
IL-1β, мг/мл	1,13 ± 0,06	2,44 ± 0,06*	2,37 ± 0,09*	1,18 ± 0,08
TNF-α, мг/мл	1,27 ± 0,07	3,05 ± 0,11*	2,99 ± 0,13*	1,3 ± 0,06

Примечание. \* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) при сравнении с группой контроля; \*\* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) при сравнении с группой с туберкулезом с пародонтитом; \*\*\* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) при сравнении группы с пародонтитом и пародонтитом на фоне туберкулеза; \*\*\*\* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) при сравнении группы с пародонтитом и туберкулезом без пародонтита

Необходимо отметить, что выраженность клинических симптомов при легкой степени тяжести пародонтита, в целом, соответствовала данным, которые приводят другие стоматологи [2, 3].

Изучение микробной флоры ЖКП у больных пародонтитом и очаговым туберкулезом легких позволило выявить в пародонтальных карманах в 100% случаев многокомпонентные ассоциации микроорганизмов (вирусы, хламидии, грибы), при этом частота выделения различных инфекционных агентов была выше, чем в группе без туберкулеза. При интактном пародонте у больных с туберкулезом частота выделения микробов была также меньшей, чем при пародонтите с туберкулезом (табл. 2).

При анализе активности IL-1β и TNF-α в ЖКП у больных туберкулезом установлено, что данные параметры были несколько выше, чем в группе контроля, однако без существенных отличий (табл. 3). Параметры провоспалительных цитокинов (IL-1β TNF-α) при пародонтите легкой степени тяжести были увеличены с достоверными отличиями от группы здоровых лиц (табл. 3). У пациентов с пародонтитом при наличии очагового туберкулеза легких показатели IL-1β и TNF-α в ЖКП существенно отличались от пациентов с туберкулезом без пародонтита. Сравнение пациентов с пародонтитом с фоновой патологией и без нее позволило устано-

вить, что уровень цитокинов был незначительно выше в группе с туберкулезом.

Оценка показателей липопероксидации в группе больных пародонтитом определила тенденцию к усилению окислительных процессов (МДА) и снижению антиоксидантного потенциала (СОД) в сопоставлении с группой здоровых лиц. Анализ параметров перекисного окисления липидов среди больных очаговым туберкулезом легких позволила установить статистически достоверное увеличение показателей МДА и снижение СОД в сравнении с группой здоровых лиц. В группе больных пародонтитом с очаговым туберкулезом параметры МДА повысились незначительно больше, чем среди пациентов с туберкулезной инфекцией и существенно выше, чем в группе контроля, в группе больных с пародонтитом без туберкулеза (табл. 3).

Уровень СрМ среди больных очаговым туберкулезом легких был достоверно выше, чем в группе здоровых лиц. При пародонтите отмечалась четкая тенденция к повышению СрМ, однако различия с группой контроля лиц были недостоверными. При сочетанной патологии показатели СрМ были достоверно выше в сравнении с группой контроля. Сопоставление данной группы с больными туберкулезом без пародонтита не выявило существенных различий, хотя явления эндотоксикоза при коморбидных состояниях были более выраженными (табл. 3).

## В ы в о д ы

1. У больных очаговым туберкулезом легких течение пародонтита легкой степени тяжести характеризуется более частыми и длительными обострениями с сокращением ремиссии в сопоставлении с группой больных пародонтитом без фоновой патологии.

2. В формировании местной воспалительной реакции у больных пародонтитом с очаговым туберкулезом легких большое значение имеют провоспалительные цитокины (IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ ), активность которых в жидкости пародонтальных карманов несколько выше, чем у больных пародонтитом без туберкулеза.

3. В микробном профиле жидкости пародонтальных карманов при пародонтите у больных очаговым туберкулезом легких с высокой частотой определяются вирусы герпетической группы, грибы рода *Candida* и *Chlamidia trachomatis*, при этом суммарная инфекционная нагрузка при коморбидной патологии выше, чем среди больных пародонтитом без сопутствующих заболеваний.

4. Развитие пародонтита у больных очаговым туберкулезом легких происходит на фоне эндотоксикоза, активации процессов липопероксидации, снижения антиоксидантного потенциала, что обуславливает более высокую частоту обострений пародонтита с уменьшением ремиссии, чем среди пациентов без сопутствующих заболеваний.

## Список литературы

1. Васильева Л.С. Клинические варианты течения туберкулеза легких как проявление адаптационных реакций организма в условиях различных эпидемиологических периодов / Л.С. Васильева, Т. П. Филиппова // Сибирский медицинский журнал. – 2006. – № 6. – С. 35–41.
2. Данилевский Н.Ф. Заболевания пародонта / Н.Ф. Данилевский. – Киев: Здоровье, 2000. – 464 с.
3. Курякина Н.В. Заболевания пародонта / Н.В. Курякина, Т.Ф. Кутепова. – Н. Новгород, 2000. – 158 с.
4. Шилова М.В. Туберкулез в России / М.В. Шилова. – Воронеж: ВГПУ, 2007. – 150 с.

## Сведения об авторах:

Александрова Елена Александровна – врач-стоматолог терапевтического отделения № 1 консультативной стоматологической поликлиники на хозрасчетной основе клинической больницы им. С.П. Миротворцева, тел. моб. 77-12-20, e-mail: aleksandrova1970@mail.ru

Лепилин Александр Викторович – доктор медицинских наук профессор, заведующий кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Саратовского государственного медицинского университета, тел. (8-8452) 28-88-30

Казимирова Наталья Евгеньевна – доктор медицинских наук профессор, заведующая кафедрой фтизиопульмонологии Саратовского государственного медицинского университета, тел.: (8-8452) 46-12-11; e-mail: kazimiroffv@inbox.ru

Шульдяков Андрей Анатольевич – доктор медицинских наук профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней Саратовского государственного медицинского университета, тел.: (8-8452) 58-06-49, e-mail: Shuldaykov@mail.ru

## Information about the authors:

Aleksandrova Helen Aleksandrovna – the stomatologist of the therapeutic department of № 1 consultative stomatological polyclinic on the profit and loss accounting basis of clinical hospital, e-mail: aleksandrova1970@mail.ru

Kazimirova Natalia Evgenyevna – doctor of medicine, professor, head of department of Phtisiopneumology Saratov State Medical University, tel.: (8-8452) 46-12-11; e-mail: kazimiroffv@inbox.ru

Lepilin Alexander Victorovich – doctor of medicine, professor, head of department of surgical stomatology, Saratov State Medical University, tel.: (8-8452) 28-88-30

Shuldyakov Andrey Anatolyevich doctor of medicine, professor, head of department of infectious disease, Saratov State Medical University, tel.: (8-8452) 58-06-49, e-mail: Shuldaykov@mail.ru

УДК 616.61-008.64:616.34-022.7-036.11-053.2

© М.Д. Ахмедова, И.А. Имамова, 2010  
© M.D. Akhmedova, I.A. Imamova, 2010

## РАННЕЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ

М.Д. Ахмедова, И.А. Имамова

Научно-исследовательский институт эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний,  
г. Ташкент, Республика Узбекистан

Ахмедова М.Д., Имамова И.А. Раннее прогнозирование риска развития острой почечной недостаточности при острых кишечных инфекциях у детей // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 141–144.

Научно-исследовательский институт эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний Минздрава Республики Узбекистан, 100133, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Решетова, 2, тел. (998-71) 143-36-05, факс (998-71) 275-66-92, e-mail: umid\_bek53@mail.ru.

**Резюме:** У 79 детей с острыми кишечными инфекциями изучена взаимосвязь изменений показателей антигенсвязывающих лимфоцитов, специфически сенсibilизированных относительно тканевых антигенов почек (АСЛ к ТА почек) с выраженностью стадий острой почечной недостаточности.

**Ключевые слова:** острые кишечные инфекции; острая почечная недостаточность; антигенсвязывающие лимфоциты.

Akhmedova M.D., Imamova I.A. Early risk prognosis of acute renal insufficiency development in acute enteric infections in children // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 141–144.

Research Institute of Epidemiology, Microbiology & Infection Diseases, 2, Reshetov str, Tashkent, 100133, Republic of Uzbekistan, tel.: 8(998-71) 143-36-05, fax 8(998-71) 275-66-92, e-mail: umid\_bek53@mail.ru.

**S u m m a r y :** In 79 children acute intestinal infections (АИ) the correlation of dynamic of antigen-binding lymphocytes (ABL) level sensibilized for tissue antigen (ТА) of kidney and severity of acute renal failure have been studied. ABL for the kidney tissue may indicate the acute renal failure risk and degree of ARF in children with АИ.

**K e y w o r d s :** acute intestinal infections, acute renal failure, antigen-binding lymphocytes

**П**ри острых кишечных инфекциях (ОКИ) высокая частота развития у детей острой почечной недостаточности (ОПН), поздняя её диагностика, усугубление тяжести течения основного заболевания и частая причинная связь с летальными исходами создают серьезную проблему [2, 8]. В связи с этим приобретает значимость выявление показателей и разработка подходов, позволяющих у детей с ОКИ прогнозировать развитие ОПН до проявления клинических признаков функциональной недостаточности почек [5]. В последние годы для ранней диагностики поражения различных органов при инфекционной и неинфекционной патологии применяют метод определения антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ), специфически sensibilizированных относительно тканевых антигенов (ТА) различных органов. Уровень АСЛ к ТА отражает интенсивность процессов деструкции и некроза структур при развитии патологии в органе, позволяет оценить степень поражения органов, а также эффективность проводимой терапии. Ценностью метода определения АСЛ к ТА органов является его высокая чувствительность и специфичность: содержание АСЛ достигает диагностического уровня на ранних стадиях и задолго до проявления клинических признаков поражения органа, что создает возможность для ранней диагностики развития органной недостаточности. [5, 6, 7]. С этих позиций представляется перспективным выявление значимости показателей АСЛ к ТА почек для ранней диагностики развития ОПН при ОКИ у детей.

**Ц е л ь и с с л е д о в а н и я .** Выявление взаимосвязи изменений показателей АСЛ к ТА почек со степенью выраженности признаков ОПН при ОКИ у детей.

**М а т е р и а л и м е т о д ы и с с л е д о в а н и я .** Были обследованы 79 детей, больных ОКИ со среднетяжелым и тяжелым течением. На основе рекомендаций В.И. Наумовой (1991) и с учетом продолжительности и степени снижения диуреза, уровня гемоглобина, количества в крови тромбоцитов, калия и натрия плазмы, мочевины, креатинина и среднемолекулярных пептидов (СМП) дети с ОКИ были распределены на 3 группы: 1-ю группу составили дети, у которых признаки ОПН не проявлялись; 2-ю группу составили дети с развитием начальной стадии ОПН; 3-ю группу – дети с развитием олигоанурической стадии ОПН.

У детей с ОКИ определяли содержание АСЛ к ТА почек, кишечника и мозга по методу Ф.Ю. Гариб [3, 4]. Содержание СМП проводили спектрофотометрическим методом по Н.И. Габрилян [2]. Содержание АСЛ

к тканевым антигенам до 2% принято не учитывать как показатель патологии в ткани органа. Цифровой материал обрабатывали статистически с применением компьютерной программы Excel для медико-биологических исследований на ПЭВМ «Pentium – 4». Для объективной оценки степени изменений показателей АСЛ к ТА органов и СМП относительно показателей здоровых детей применяли индекс индукции (?ИИ) – показатель кратности повышения, или индекс супрессии (?ИС) – показатель кратности понижения показателя относительно верхнего предела показателей у здоровых детей.

**Р е з у л ь т а т ы и с с л е д о в а н и я и и х о б с у ж д е н и е .** Из 79 больных с ОКИ группу детей без признаков ОПН составили 58 (73,42%) детей, с признаками развития начальной стадии ОПН – 12 (15,19%) детей, а с признаками развития олигоанурической стадии ОПН – 9 (11,39%) детей. Из общего числа обследованных детей наличие развития начальной и олигоанурической стадий ОПН было отмечено у 21 (26,58%) ребенка с ОКИ.

У детей с ОКИ и без проявления признаков ОПН содержание АСЛ к ТА почек составило  $4,12 \pm 0,2\%$ , где кратность повышения относительно верхнего предела нормы составила  $\uparrow\text{ИИ} = \uparrow 2,06$  раза. Содержание АСЛ к ТА кишечника составило  $7,05 \pm 0,37\%$  ( $\uparrow\text{ИИ} = \uparrow 3,52$  раза), а АСЛ к ТА мозга –  $3,55 \pm 0,27\%$  ( $\uparrow\text{ИИ} = \uparrow 1,77$  раза). У детей данной группы содержание в крови СМП составило  $6,26 \pm 0,36$  г/л, где степень повышения относительно здоровых –  $\uparrow\text{ИИ} = \uparrow 2,60$  раза. Сравнительный анализ показателей АСЛ к ТА почек, кишечника и мозга, а также СМП позволяет считать, что у детей в 1-й группе повышение СМП в крови более чем в 2,5 раза указывает на развитие умеренной эндогенной интоксикации. В отличие от АСЛ к ТА почек и мозга, наиболее высокая степень повышения АСЛ к ТА кишечника ( $\uparrow 3,52$  раза) является показателем развития выраженных процессов воспаления, вызывающих деструкцию и некроз клеток в ткани кишечника. Из этого следует, что основным источником эндогенной интоксикации у детей в данной группе является ткань кишечника.

У детей с ОКИ и проявлениями клинико-лабораторных признаков риска развития ОПН изменения показателей содержания АСЛ к ТА почки, кишечника и мозга имели несколько иные соотношения. Содержание АСЛ к ТА почки было достоверно выше, чем у детей без развития признаков ОПН, и составило  $6,75 \pm 0,30\%$ , а степень повышения относительно верхнего предела у здоровых –  $\uparrow\text{ИИ} = \uparrow 3,38$  раза. Содержание АСЛ к ТА кишечника у детей с проявлениями

начальной стадии ОПН составило  $7,75 \pm 0,64\%$  ( $\uparrow$ ИИ =  $\uparrow 3,87$  раза), что не имело существенных отличий от того же показателя у детей без признаков ОПН ( $\uparrow$ ИИ =  $\uparrow 3,52$  раза). У детей с проявлениями начальной стадии ОПН показатели АСЛ к ТА мозга были существенно выше –  $4,08 \pm 0,68\%$  ( $\uparrow$ ИИ =  $\uparrow 3,52$  раза). Повышенные показатели АСЛ к ТА почек, кишечника и мозга ассоциировали с ощутимым повышением содержания в крови СМП до  $8,44 \pm 0,87$  г/л ( $\uparrow$ ИИ =  $\uparrow 3,50$  раза) против  $6,26 \pm 0,36$  г/л ( $\uparrow$ ИИ =  $\uparrow 2,60$  раза) у больных без признаков ОПН. Достоверно высокие показатели СМП у детей с начальной стадией ОПН указывает на развитие достаточно выраженной степени эндогенной интоксикации организма. Одинаковая степень повышения АСЛ к ТА почек и кишечника свидетельствует о том, что в них имеют место выраженные процессы воспаления, деструкции, либо некроза клеток, и оба органа в равной степени являются источником эндогенной интоксикации организма. На фоне высокой степени эндогенной интоксикации отмечается повышение АСЛ к ТА мозга, что позволяет судить о неспособности гематоэнцефалического барьера сохранять гомеостаз в ткани мозга, следствием чего являются проявления некоторых клинических признаков энцефалопатии у детей. Несмотря на достаточно высокие показатели АСЛ к ТА почек ( $6,75 \pm 0,30\%$ ), у детей данной группы явные признаки олигоанурической стадии ОПН не отмечались. Это позволяет судить о том, что, на фоне имеющих место деструктивных процессов, неповрежденная часть ткани почек компенсирует функцию поврежденной ткани. Также заслуживает внимания то, что на фоне почти одинаковой степени повышения АСЛ к ТА кишечника у детей одной группы клинико-лабораторные признаки развития ОПН не проявлялись, а у детей другой группы они имели место. Из этого следует, что при ОКИ у детей проявление начальной стадии ОПН не имело причинной связи со степенью выраженности процессов воспаления и деструкции в ткани кишечника.

Наиболее выраженные изменения показателей АСЛ к ТА почек, кишечника и мозга, а также показателей СМП выявлены у детей с ОКИ, у которых развивалась олигоанурическая стадия ОПН. Наиболее высокий уровень и степень повышения отмечены в показателях АСЛ к ТА почек –  $10,56 \pm 0,63\%$  ( $\uparrow$ ИИ =  $\uparrow 5,28$  раза). Это указывало на обширность и высокую степень выраженности процессов деструкции и некроза в ткани почек, следствием чего явилось развитие олигоанурической стадии ОПН. Содержание АСЛ к ТА кишечника до  $7,33 \pm 0,67\%$  ( $\uparrow$ ИИ =  $\uparrow 3,66$  раза) не имело значимых отличий от таковых у детей предыдущих групп, то есть развитие олигоанурической стадии ОПН у детей опять-таки не имело прямой связи со степенью выраженности воспаления и процессов деструкции в ткани кишечника. Показатели АСЛ к ТА мозга у детей с развити-

ем олигоанурической стадии ОПН имели слабую тенденцию к повышению относительно показателей у детей без признаков ОПН и с признаками развития начальной стадии ОПН, однако их различия не были значимыми.

Итак, при ОКИ у детей степень выраженности признаков ОПН проявила прямую зависимость от степени повышения СМП в крови. При проявлении признаков развития начальной стадии ОПН содержание в крови АСЛ к ТА почек повышалось в среднем до 6%, а при развитии олигоанурической стадии ОПН – повышалось до 10% и более. Таким образом, при ОКИ у детей повышение в крови содержания АСЛ к ТА почек до 5–7% может служить показателем развития начальной стадии ОПН, а повышение показателей до 8% и более – свидетельством развития олигоанурической стадии ОПН.

#### В ы в о д ы

1. При острых кишечных инфекциях у детей степень повышения показателей содержания в крови АСЛ к ТА почек имеет взаимосвязь со степенью выраженности признаков ОПН: повышение АСЛ к ТА почек в среднем до 6% ассоциировало с проявлениями развития начальной стадии ОПН, а повышение до 10% и более – с развитием олигоанурической стадии ОПН.

2. Показатели АСЛ к ТА почек могут служить объективным показателем для оценки степени развития ОПН при ОКИ у детей.

#### Список литературы

1. Габриэлян Н.И. Количественный метод определения СМП в сыворотке крови / Н.И. Габриэлян, В.И. Липатова // Лаб. дело. – 1989. – № 4. – С24–28.
2. Гариб Ф.Ю. Методы изучения субпопуляций лимфоцитов у человека при патологических состояниях / Ф.Ю. Гариб, М.В. Залаяева // Методические рекомендации. – Ташкент. – 1989. – 9 с.
3. Гулямов Н.Г. Клиника, диагностика и лечение почечной недостаточности при ОКИ / Н.Г. Гулямов, И.А. Имамова, Т.К. Далимов // Инф., иммунитет и фармакология. – 2006. – № 2. – С. 41–43.
4. Гулямов Н.Г. Острая надпочечниковая недостаточность при инфекционных заболеваниях / Н.Г. Гулямов, Т.К. Далимов // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2006. – № 2. – С. 39–41.
5. Диагностическое значение показателей антигенсвязывающих лимфоцитов оценке поражения органов при инфекционной и неинфекционной патологии / Н.Г. Гулямов, Х.Ю. Ахмедова, Т.К. Далимов, И.А. Имамова, Ф.З. Юлдашева // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2005. – № 3. – С. 115–118.
6. Лукичев Б.Г. Острая почечная недостаточность: современное состояние проблемы / Б.Г. Лукичев, И.В. Федотова // Нефрология. – 1999. – Т. 3. – № 1. – С. 20–36.
7. Наумова В.И. Почечная недостаточность у детей / В.И. Наумова, А.В. Папаян. – Л.: Медицина, 1991. – 288 с.
8. The Spectrum Acute Renal Failure in the Intensive Care Unit / Fernando Ziano et al. // Kidney International. – Vol. 33. – Suppl. 66. – 1998. – P. 5–16.

## Сведения об авторах:

Ахмедова Муробак Джалитовна – доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского института эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний Минздрава Республики Узбекистан, тел.: 8 (998-71) 143-36-05, e-mail: sebastian23@mail.ru

Имамова Ильмира Абдуллаевна – аспирант кафедры инфекционных заболеваний и детских инфекций Ташкентской медицинской академии, Научно-исследовательского института эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний Минздрава Республики Узбекистан, тел.: 8 (998-71) 143-36-05, факс 8 (998-71) 275-66-92, e-mail: sebastian23@mail.ru

## Information about the authors:

Akhmedova Muborak Djalilovna – Philosophy Doctor (doctor) of medical science, professor, director of Research Institute of Epidemiology, Microbiology & Infection Diseases under Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, tel. 8(998-71) 243-36-05, fax 8(998-71) 275-66-92, e-mail: sebastian23@mail.ru

Imamova Ilmira Abdulaevna – postgraduate of department of Infection Diseases and children Infections of Tashkent Medical Academy, Research Institute of Epidemiology, Microbiology & Infection Diseases under Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, tel.: 8(998-71) 243-36-05, fax: 8(998-71) 275-66-92, e-mail: smaginarartem@yahoo.com

УДК 616.927:616.45

© Н.Г. Гулямов, Т.К. Далимов, Д.Б. Мирзаянова, 2010

© N.G. Gulyamov, T.K. Dalimov, D.B. Mirzajanova, 2010

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ БРЮШНОТИФОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ: ГОРМОНАЛЬНЫЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА

**Н.Г. Гулямов, Т.К. Далимов***Научно-исследовательский институт эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний,  
г. Ташкент, Республика Узбекистан*

Гулямов Н.Г., Далимов Т.К., Мирзаянова Д.Б. Функциональная недостаточность коры надпочечников при брюшнотифозной инфекции: гормональные и иммунологические аспекты патогенеза // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 144–146.

Научно-исследовательский институт эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний Минздрава Республики Узбекистан, 100133, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Решетова, 2, тел. (998-71) 143-36-05, факс (998-71) 275-66-92, e-mail: umid\_bek53@mail.ru.

**Резюме:** У 67 больных с тяжелым и среднетяжелым течением брюшного тифа проведено изучение динамики кортизола и адренокортикотропного гормона в крови, а также значимости показателей антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ) специфически сенсibilизированных относительно тканевых антигенов (ТА) коры надпочечников (НП). В результате исследования установлено, что показателями развития глюкокортикоидной недостаточности у больных является понижение в динамике содержания кортизола на фоне высокого повышения АКТГ и АСЛ к ТА коры НП (до 8% и более); ранним показателем риска развития глюкокортикоидной недостаточности является повышение содержания в крови АСЛ к ТА коры НП до 4–6% на фоне повышенных показателей АКТГ и кортизола.

**Ключевые слова:** брюшной тиф; кортизол; антигенсвязывающие лимфоциты.

Gulyamov N.G., Dalimov T.K., Mirzajanova D.B. Adrenal gland cortex functional insufficiency in typhoid fever infection: hormonal and immunological aspects of pathogenicity // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 144–146.

Research Institute of Epidemiology, Microbiology & Infection Diseases, 2, Reshetov str, Tashkent, 100133, Republic of Uzbekistan, tel.: 8(998-71) 143-36-05, fax 8(998-71) 275-66-92, e-mail: umid\_bek53@mail.ru.

**Summary:** 67 patients with severe and moderate typhoid fever have been tested for dynamic of cortisol, ACTG and ABL (antigen-binding lymphocytes) against tissue antigen of adrenal cortex. The patients with signs of glucocorticoid failure there was reduction of cortisol on the background of ACTG and ABL rise (up to 8.0% and over); ABL rise up to 4.0-6.0% on the background of ACTG and cortisol rise is the early sign of glucocorticoid failure.

**Keywords:** typhoid fever; cortisol; antigen-binding lymphocytes.

Для брюшного тифа характерно развитие гиперэргического воспаления в слизистой оболочке, ткани Пейеровых бляшек и лимфоидных фолликулов кишечника, лимфоидных органов и ретикуло-эндотелиальной ткани других органов. Гиперэргическое воспаление влечет альтерацию, некроз клеток и функциональных структур тканей органов, вследствие чего развивается эндогенная интоксикация организма. Одним из защитных механизмов организма в ответ на развитие эндогенной интоксикации является длительное поддержание в крови высокого содержания глюкокортикоидных гормонов за

счет непрерывного и длительного функционального перенапряжения клеток коры надпочечников (НП). Благодаря противовоспалительному действию кортикостероидов достигается угасание гиперэргического воспаления до нормэргического и купирование гибели клеток органа в очаге воспаления [4, 6].

Вследствие длительного функционального перенапряжения, превосходящего уровень адаптации, в коре НП развиваются процессы дистрофии и деструкции вплоть до их некроза, которые лежат в основе т. н. «асептического» некроза НП с последующим развитием глюкокортикоидной недостаточности. Во внутрен-

нюю среду организма поступают молекулы или фрагменты структурных и функциональных белков коры НП, обладающих высокой органоспецифичностью. «Чужеродные» для внутренней среды, органоспецифичные внутриклеточные белки НП приобретают статус антигена, происходит запуск аутоиммунной реакции, направленной на их нейтрализацию и элиминацию. При этом одним из проявлений иммунной реакции является появление и циркуляция в крови так называемых антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ), специфически сенсибилизированных к тканевому антигену (ТА) коры НП. Антигенсвязывающие свойства лимфоцитов обуславливаются наличием на поверхности их мембраны рецепторов, обладающих способностью специфически связываться с конкретным антигеном. Уровень АСЛ к ТА отражает интенсивность процессов воспаления, деструкции и некроза клеток в конкретном органе. Показатели АСЛ к ТА достигают диагностического уровня на ранних стадиях развития патологического процесса, то есть задолго до проявления клинических признаков поражения органа. Это позволяет предположить, что показатели АСЛ к ТА коры НП могут служить для раннего прогнозирования развития надпочечниковой недостаточности, а также для своевременного назначения и оценки эффективности проводимой заместительной гормональной терапии глюкокортикоидами [1, 2, 4].

**Цель исследования.** Выявление значимости показателей АСЛ к ТА коры НП для диагностики риска и степени развития глюкокортикоидной недостаточности у больных брюшным тифом.

**Материал и методы исследования.** У 67 больных со среднетяжелым и тяжелым течением брюшного тифа изучали динамику изменений содержания в периферической крови кортизола, адренкортикотропного гормона (АКТГ), а также АСЛ к ТА коры НП. Мужчин было 42 (62,68%), женщин – 25 (37,31%). 12 (17,91%) больных были в возрасте 7–14 лет, 20 (29,85%) – в возрасте 15–25 лет, 24 (35,82%) – в возрасте 26–40 лет, 11 (16,42%) – в возрасте 40 лет и более. Первое исследование проводили в период разгара клинических проявлений болезни – на 10–12-й дни, второе исследование – в начале периода реконвалесценции – на 16–18-й дни от начала заболевания.

Кровь для иммуноферментного количественного определения кортизола в сыворотке крови у больных забиралась утром натощак из локтевой вены. В реакции иммуноферментного анализа (ИФА) мы использовали набор реагентов Кортизол – ИФА – Бест производства АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Определение содержания АКТГ в сыворотке крови было проведено в MDS-service также методом ИФА. Определение содержания в крови АСЛ к ТА коры НП проводили по методу Ф.Ю. Гариб с соавт. [1, 2, 3].

В качестве контроля для оценки изменений содержания кортизола служили показатели 10 здоровых лиц, для АСЛ к ТА коры НП – общепринятая верхняя допустимая норма до 2% (Гариб Ф.Ю., 1983), а для АК-

ТГ – пределы нормальных показателей, принятых в MDS-service.

**Результаты исследования и их обсуждение.** По характеру динамики изменений содержания в крови кортизола, АКТГ и АСЛ к ТА коры НП больные распределились на две группы. У больных одной группы (35 больных) динамика содержания в крови кортизола от первого ко второму исследованию характеризовалась выраженной степенью повышения его показателей, при этом повышение показателей содержания в крови АСЛ к ТА коры НП и АКТГ было не столь высокое, и показатели существенных изменений в динамике не претерпевали. У больных второй группы (32 больных) динамика показателей кортизола от первого ко второму исследованию характеризовалась высокой степенью понижения, тогда как показатели АСЛ к ТА НП и АКТГ в динамике исследования повышались в высокой степени.

У больных первой группы в период разгара брюшного тифа содержание кортизола в крови составило  $946,00 \pm 51,37$  нмоль/л со степенью повышения относительно показателей здоровых лиц в 2,96 раза. У этих больных к началу периода реконвалесценции отмечалось дальнейшее повышение уровня кортизола до  $1188,71 \pm 55,44$  нмоль/л, что в 3,71 раза превысило показатели здоровых лиц. У больных данной группы при первом обследовании в период разгара заболевания показатели АСЛ к ТА коры НП составили  $1,63 \pm 0,17\%$ , а ко второму исследованию было отмечено незначительное повышение показателей до  $2,64 \pm 0,97\%$ , что несущественно – в 1,32 раза – превысило показатели верхних границ нормы. Подобная слабая степень повышения АСЛ к ТА НП не является показателем развития каких-либо значимых патологических процессов в ткани органа. У больных первой группы динамика показателей в крови АКТГ была идентична динамике показателей кортизола: при первом обследовании повышение в крови АКТГ относительно показателей здоровых лиц составило в 3,76 раза, а ко второму обследованию – 3,77 раза.

У больных первой группы в периоды разгара и начала реконвалесценции брюшного тифа повышенная потребность организма в глюкокортикоидных гормонах выражалась в повышенной в 3,76–3,77 раза выработке АКТГ. В ответ на регуляторное воздействие повышенного содержания АКТГ реакция коры НП выражалась в адекватной степени – в повышении соответственно в 2,96–3,71 раза выработки и секреции в кровь кортизола. При этом у больных данной группы повышение АСЛ к ТА НП не имело места. Это является свидетельством отсутствия развития патологических процессов в ткани органа и соответствия адаптационных возможностей коры НП для выполнения возложенной на нее длительной функциональной нагрузки, что, в свою очередь, исключает необходимость применения у больных данной группы дополнительной гормональной терапии кортикостероидами.

У больных второй группы при первом обследовании была отмечена высокая степень повышения кортизола в крови до  $1362,07 \pm 95,07$  нмоль/л, что в 4,26 раза превы-

сило показатели здоровых лиц. В отличие от больных первой группы, у больных второй группы в последующем отмечалось выраженное снижение в 3,85 раза кортизола в крови до  $446,51 \pm 41,1$  нмоль/л, что лишь в 1,48 раза превышало показатели здоровых лиц. У этих же больных при первом обследовании содержание в крови АСЛ к ТА коры НП составило  $6,17 \pm 0,46\%$ , а ко второму обследованию характеризовалась высокой степенью повышения в среднем до  $8,84 \pm 0,25\%$ , что в 4,42 раза превышало показатели здоровых лиц. У больных второй группы динамика содержания в крови АКТГ характеризовалась выраженным повышением при первом обследовании до  $273,79 \pm 22,10$  pg/ml, где степень повышения составила в 4,74 раза. Ко второму обследованию отмечалось дальнейшее повышение содержания в крови АКТГ до  $410,47 \pm 13,47$  pg/ml к началу периода реконвалесценции, что в 7,18 раза превысило верхние пределы показателей в норме.

У больных второй группы высокая степень повышения показателей АКТГ в динамике свидетельствовала о возрастании потребности организма в гормонах коры надпочечников. Однако низкое содержание кортизола в крови на фоне высокого содержания АКТГ указывало на неспособность коры НП адекватно реагировать повышением выработки глюкокортикоидных гормонов вследствие истощения функциональных возможностей органа. Одновременно с этим у больных второй группы стабильно высокое содержание в крови АСЛ к ТА НП свидетельствовало о развитии интенсивных процессов деструкции и некроза клеток в коре НП в результате длительного функционального перенапряжения органа, превосходящего его адаптационные возможности. Это обусловило истощение функциональных возможностей коры НП и развитие недостаточности глюкокортикоидных гормонов в организме у больных брюшным тифом.

Следовательно, для снятия функционального перенапряжения и предотвращения дальнейшего углубления процессов деструкции и некроза клеток в ткани коры НП, а также для восполнения дефицита в гормональном статусе этим больным необходима заместительная гормональная терапия глюкокортикоидными гормонами. У больных брюшным тифом объективными показателями для назначения гормональной терапии глюкокортикоидными гормонами являются: повышение в динамике содержания АСЛ к ТА

коры НП, низкое содержание кортизола на фоне высокого содержания АКТГ в крови.

#### В ы в о д ы

1. Показателями развития глюкокортикоидной недостаточности и необходимости неотложного применения гормональной терапии у больных брюшным тифом являются: понижение в динамике содержания кортизола на фоне высокой степени повышения содержания АКТГ и АСЛ к ТА коры НП (до 8% и более).

2. У больных брюшным тифом показателем риска развития глюкокортикоидной недостаточности является повышение содержания в крови АСЛ к ТА коры НП до 4–6% на фоне повышенных показателей АКТГ и кортизола, что может служить показанием для превентивного назначения гормональной терапии глюкокортикоидами.

3. Динамика изменений показателей в крови АСЛ к ТА коры НП может служить объективным показателем как для прогнозирования риска развития, так для и оценки степени развития глюкокортикоидной недостаточности у больных брюшным тифом.

#### Список литературы

1. Гариб Ф.Ю. Клиническая ценность определения антигенсвязывающих лимфоцитов у больных брюшным тифом и другими заболеваниями / Ф.Ю. Гариб, Н.И. Гурарий, Ю.И. Афанасьев // Метод. рекомендации. – Ташкент. – 1983. – 4 с.
2. Гариб Ф.Ю. Методы изучения субпопуляций лимфоцитов у человека при патологических состояниях / Ф.Ю. Гариб, М.В. Залялиева // Методические рекомендации. – Ташкент, 1989. – 9 с.
3. Гулямов Н.Г. Критерии для раннего прогнозирования исходов при брюшном тифе / Н.Г. Гулямов, М.Д. Ахмедова, Н.Х. Камалова // Методические рекомендации. – Ташкент, 2004. – 20 с.
4. Гулямов Н.Г. Острая надпочечниковая недостаточность при инфекционных заболеваниях / Н.Г. Гулямов, Т.К. Далимов // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2006. – № 2. – С. 39–41.
5. Диагностическое значение показателей антигенсвязывающих лимфоцитов оценке поражения органов при инфекционной и неинфекционной патологии / Н.Г. Гулямов, Х.Ю. Ахмедова, Т.К. Далимов, И.А. Имамова, Ф.З. Юлдашева // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2005. – № 3. – С. 115–118.
6. Патологическая физиология эндокринной системы. Мет. рек. Патологическая физиология / Под ред. А.Д. Адо и Л.М. Ишимовой. – М.: Медицина, 1980. – 250 с.

#### Сведения об авторах:

Гулямов Нариман Гулямович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией Научно-исследовательского института эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний Минздрава Республики Узбекистан, тел.: 8 (998-71) 143-36-05, факс 8 (998-71) 275-66-92, e-mail: umid\_bek53@mail.ru.

Далимов Тохир Кенжабекович – аспирант кафедры инфекционных заболеваний и детских инфекций Ташкентской Медицинской Академии, Научно-исследовательский институт эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний Минздрава Республики Узбекистан, тел.: 8 (99897) 336-47-30.

#### Information about the authors:

Gulyamov Nariman Gulyamovich – chief of laboratory, Philosophy Doctor (doctor) of medical science, professor, Research Institute of Epidemiology, Microbiology & Infection Diseases under Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, tel.: 8(998-71) 243-36-05, fax: 8(998-71) 275-66-92, e-mail: smaginatrem@yahoo.com

Dalimov Tokhir Kenjabekovich – postgraduate of department of Infection Diseases and children Infections of Tashkent Medical Academy, Research Institute of Epidemiology, Microbiology & Infection Diseases under Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, tel.: 8(99897) 336-47-30.

УДК 616.927:615.371

© С.Б. Шоумаров, Н.Г. Гулямов, А.А. Смагин,  
2010  
© Shoumarov S.B., Gulyamov N.G., Smagin A.A.,  
2010

## ПРИЧИНЫ И ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ СЕРОНЕГАТИВНОСТИ ПРИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКЕ БРЮШНОГО ТИФА

С.Б. Шоумаров, Н.Г. Гулямов, А.А. Смагин

Научно-исследовательский институт эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний,  
г. Ташкент, Республика Узбекистан

Шоумаров С.Б., Гулямов Н.Г., Смагин А.А. Причины и пути преодоления формирования серонегативности при вакцинопрофилактике брюшного тифа // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 147–148.

Научно-исследовательский институт эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний Минздрава Республики Узбекистан, 100133, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Решетова, 2, тел. (998-71) 143-36-05, факс (998-71) 275-66-92, e-mail: umid\_bek53@mail.ru.

**Резюме:** Обследованы 337 лиц до и после вакцинации брюшнотифозной вакциной (БТВ) спиртовой сухой производства Российской Федерации (БТВСС РФ). Из них 157 человек в момент вакцинации дополнительно получали Тимоптин. До вакцинации в крови изучали содержание среднемолекулярных пептидов (СМП), титр антител против О-антигена *S. typhi* изучали до и через 1 месяц после вакцинации. Установлено, что при БТВ лица с отсутствием защитных титров антител составили 27,20%, эффективность вакцинации при этом составила 73,80%. У серонегативных лиц содержание в крови СМП до вакцинации в 1,5–2 раза превышало таковое у серопозитивных лиц. Это указывает на причинную связь формирования серонегативности с повышенным содержанием в крови СМП в момент вакцинации. После вакцинации БТВ с одновременной иммуностимуляцией Тимоптином серонегативную прослойку составили лишь 3,80% против 27,20% у вакцинированных без иммуностимуляции. Таким образом, применение тимоптина позволило повысить эффективность вакцинопрофилактики БТВ до 96,20% против 73,80% при вакцинации без иммуностимуляции.

**Ключевые слова:** брюшной тиф; вакцинопрофилактика; Тимоптин.

Shoumarov S.B., Gulyamov N.G., Smagin A.A. Causes and ways of seronegativity formation overcoming in vaccinal prevention of typhoid fever // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 147–148.

Research Institute of Epidemiology, Microbiology & Infection Diseases, 2, Reshetov str, Tashkent, 100133, Republic of Uzbekistan, tel.: 8(998-71) 143-36-05, fax 8(998-71) 275-66-92, e-mail: umid\_bek53@mail.ru.

**S u m m a r y :** 337 persons observed before and after vaccination with typhoid fever vaccine (TFV) spirituous dry Russian Federation manufactured (TVFSD RF). 157 additionally administered Timoptin™. Before vaccination moderate weight proteins (MWP), O-antigen *S. typhi* titer before and 1 month after vaccination were studied. The vaccination efficacy based on protective titer level failed in 27.20% with positive effect in 73.80%. Seronegative persons MWP level before vaccination exceeded the seropositive ones 1.5–2.02 fold. It reflects the correlation of seronegativity forming with MWP level during vaccination. After vaccination with stimulation by Timoptin the seronegative effect observed in 3.80% against 27.20% in vaccinated persons without immune stimulation. Thus, Timoptin application improved vaccination efficacy up to 96.20% against 73.80% with vaccination without immune stimulation.

**К е у w o r d s :** abdominal fever; vaccination; Timoptin

**Б**рюшной тиф – один из наиболее серьезных кишечных инфекций во многих развивающихся странах, в том числе в странах Азии. В эндемичных районах инфекция чаще всего поражает школьников и молодёжь, а также широко распространены бессимптомные кишечные носители *Salmonella typhi*, являющиеся основным источником инфекции. Наиболее эффективной стратегией контроля заболеваемости брюшным тифом представляет вакцинация людей, входящих в группу риска [4].

Наиболее объективную оценку иммунологической эффективности вакцин можно получить путем изучения антителогенеза у людей после вакцинации. Оценка иммуногенности вакцинного препарата осуществляют на основе определения соотношения числа лиц, отнесенных после вакцинации в серопозитивную и серонегативную группы [1, 2].

Новыми важнейшими задачами современной медицинской науки в области специфической иммунопрофилактики становятся: изучение природы и механизмов реализации неспецифического и специфического звеньев иммунной реакции, определение причин низкой эффективности специфической вакцинопро-

филактики брюшного тифа и решение задач по повышению эффективности вакцинопрофилактики брюшного тифа [3]. Перспективным в этом плане является использование иммуномодулятора пептидного происхождения Тимоптина.

**Ц е л ь и с с л е д о в а н и я .** Изучение причин формирования серонегативности и поиск подходов к повышению специфической вакцинопрофилактики брюшного тифа.

**М а т е р и а л и м е т о д ы и с с л е д о в а н и я .** При плановой вакцинации от брюшного тифа по эпидпоказаниям у 337 добровольцев мужского пола в возрасте 18–22 лет использовали брюшнотифозную вакцину (БТВ) спиртовую сухую производства Российской Федерации (БТВСС РФ). В первую группу вошли 157 человек, которым вводили только БТВ, а 157 человек в момент вакцинации дополнительно получали пептид тимусного происхождения Тимоптин. Вторую группу составили 63 добровольца того же возраста, получившие брюшнотифозную вакцину и Тимоптин в дозе 100 мкг. Все вакцинируемые обследовались до и после вакцинации. До вакцинации изучали содержание в крови среднемолекулярных пептидов



(СМП), а также до и через 1 месяц после вакцинации в парных сыворотках определяли кратность нарастания титра специфических антител против О-антигена *S. typhi*. Количественное определение СМП проводили спектрофотометрическим методом по Габрилянцу Н.Г. до и после вакцинации БТВСС. Общепринятыми серологическими методами (реакция РПГА с О-антигеном) оценивали процесс нарастания титра антител в динамике вакцинального процесса. В реакции использовали коммерческий диагностический эритроцитарный сальмонеллезный О-антигенный до вакцинации БТВСС (контроль), а также на 30-й день после вакцинации (5). Обработка статистических результатов проводилась с помощью программы Sigmastat на ПЭВМ «Pentium – 4».

**Результаты исследования и их обсуждение.** По кратности нарастания титра специфических антител после вакцинации вакцинируемые распределились на 5 групп: 0-группа – нет нарастания титра антител (серонегативные); 1- группа – нарастание титра антител на 1 порядок (серонегативные); 2-группа – нарастание титра антител на 2 порядка (умеренно серопозитивные); 3-группа – нарастание титра антител на 3 порядка (серопозитивные); 4-группа – нарастание титра антител на 4 порядка (серопозитивные); 5-группа – нарастание титра антител на 5 порядков (выраженно серопозитивные); 6-группа – нарастание титра антител на 6 порядков (выраженно серопозитивные).

Результаты исследований позволили установить, что при вакцинации БТВ без введения Тимоптина лица с отсутствием защитных титров антител (0- и 1-группы) составили 27,20%, то есть, эффективность вакцинации БТВСС РФ составила 73,80%. Изучение содержания СМП до вакцинации позволило выявить, что у серонегативных лиц исходное содержание СМП составило 3,5–4,0 г/л, что в 1,5–2,0 раза превышало показатели в группе серопозитивных лиц (2,0–2,5 г/л). Из этого следует, что повышенное содержание СМП в крови, то есть, выраженная эндогенная интоксикация организма в момент вакцинации, является одной из причин формирования серонегативной прослойки после вакцинации БТВ, тогда как при низком содер-

жании СМП у вакцинированных отмечали интенсивный процесс антителогенеза и формирование серопозитивной прослойки.

В момент вакцинации БТВ применение Тимоптина послужило резкому снижению численности серонегативной и повышению численности серопозитивной прослойки среди вакцинированных. Так, на фоне иммуностимуляции Тимоптином после вакцинации БТВ серонегативную группу составили лишь 3,80% против 27,20% у вакцинированных без иммуностимуляции. То есть, применение Тимоптина позволило повысить эффективность вакцинопрофилактики БТВ до 96,20% против 73,80% случаев при вакцинации без стимуляции Тимоптином.

**З а к л ю ч е н и е .** При вакцинации БТВ частота формирования серонегативной прослойки среди вакцинированных составила 27,20%. Одной из основных причин формирования серонегативной прослойки является наличие эндогенной интоксикации организма в момент вакцинации, показателем чего является повышенное содержание в крови СМП. Применение пептида тимусного происхождения Тимоптина способствовало существенному снижению частоты формирования серонегативной прослойки и повышению эффективности специфической вакцинопрофилактики брюшного тифа.

#### Список литературы

1. Брико Н.И. Вакцинопрофилактика кори, краснухи, коклюша и оценка её эффективности / Н.И. Брико // Журн. Педиатрия. – 2001. – Т. 3. – № 8. – С. 45–47.
2. Брико Н.И. Критерии оценки эффективности вакцинации / Н.И. Брико // Бюллетень «Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики». – 2000. – № 11 (5) – 12 с.
3. Зверев В.В. Вакцинопрофилактика и биотерроризм / В.В. Зверев, Б.Ф. Семенов // Бюллетень «Вакцинация». – 2002. – № 3 (21). – 10 с.
4. Иванов Б. Вакцинация против брюшного тифа: современное состояние вопроса / Б. Иванов, М.М. Levine, Р.Н. Lambert // Бюллетень всемирной организации здравоохранения. – 2003. – 20 с.
5. Биргер М.О. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / Под ред. М.О. Биргера. – 3-е издание переработанное и дополненное. – М.: Медицина, 1982 г. – 220 с.

#### Сведения об авторах:

Шоумаров Санат Бахрамович – кандидат медицинских наук, главный врач Республиканского центра санитарно-эпидемиологического надзора Республики Узбекистан, тел.: 8 (99871) 273-03-17

Гулямов Нариман Гулямович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией Научно-исследовательского института эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний Минздрава Республики Узбекистан, тел.: 8 (998-71) 143-36-05, факс 8 (998-71) 275-66-92, e-mail: umid\_bek53@mail.ru.

Смагин Артём Александрович – научный сотрудник, лаборатория хронического инфекционного процесса, Научно-исследовательский институт эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний Минздрава Республики Узбекистан, тел.: 8 (998-71) 243-36-05, e-mail: smaginartem@yahoo.com

#### Information about the authors:

Shoumarov Sanat Bakhrovovich – Philosophy Doctor of medical science, chief doctor of the republic center of sanitary-epidemiological control of the Republic of Uzbekistan, tel.: 8(+99871) 273-03-17.

Gulyamov Nariman Gulyamovich – chief of laboratory, Philosophy Doctor (doctor) of medical science, professor, Research Institute of Epidemiology, Microbiology & Infection Diseases under Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, tel.: 8(998-71) 243-36-05, fax: 8(998-71) 275-66-92, e-mail: smaginartem@yahoo.com

Smagin Artem Alexandrovich – Research assistance, Laboratory of chronic infection, Research Institute of Epidemiology, Microbiology & Infection Diseases under Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, tel.: 8(998-71) 243-36-05, e-mail: smaginartem@yahoo.com



# НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ SCIENTIFIC REVIEWS

УДК 615.22:615.035

© Л.Б. Гайковая, Г.А. Кухарчик, А.Т. Бурбелло,  
Т.В. Вавилова, 2010  
© L.B. Gaykovaya, G.A. Kukharchik, A.T. Burbello,  
T.V. Vavilova, 2010

## ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

**Л.Б. Гайковая, Г.А. Кухарчик, А.Т. Бурбелло, Т.В. Вавилова**

*Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия*

*Гайковая Л.Б., Кухарчик Г.А., Бурбелло А.Т., Вавилова Т.В. Лабораторные исследования в оценке эффективности и безопасности лекарственной терапии ишемической болезни сердца // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 149–156.*

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (ГОУВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова Росздрова). Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. Тел. (812) 543-96-09, факс: (812) 740-15-24, E-mail: mechnik@gmail.com

**Р е з ю м е :** Стандарты лекарственной терапии ишемической болезни сердца в настоящее время включают пять и более лекарственных средств, действие которых направлено на различные патологические процессы: воспаление, апоптоз, гиперкоагуляцию, атеросклероз и т. д. С помощью различных лабораторных методов диагностики можно не только выявить патологический процесс, уточнить диагноз, но и оценить эффективность проводимой лекарственной терапии, подобрать дозы и предупредить развитие нежелательных побочных реакций. В данной статье приведен обзор лабораторных методов, которые могут быть использованы при мониторинге лекарственной терапии больных ишемической болезнью сердца, острым коронарным синдромом, в том числе инфарктом миокарда, и их значимость в оценке эффективности и безопасности лекарственной терапии. Рассмотрены современные методы лабораторной диагностики, которые доступны, но не используются в повседневной клинической практике и ценность которых для оценки фармакотерапии ишемической болезни сердца окончательно не определена.

**К л ю ч е в ы е с л о в а :** ишемическая болезнь сердца; лабораторные методы; мониторинг лекарственной терапии; эффективность; безопасность.

*Gaykovaya L.B., Kukharchik G.A., Burbello A.T., Vavilova T.V. Laboratory studies in efficacy and safety evaluation of medicinal therapy of ischemic heart disease // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 149–156.*

State Educational Establishment of Higher Professional Training «Mechnikov Saint-Petersburg State Medical Academy of the Federal Agency for Public Health and Social Development of the Russian Federation», 195067, St.-Petersburg, K-67, Piskarevsky prospect, 47, tel. (812) 543-96-09, fax: (812) 740-15-24, e-mail: mechnik@westcall.net; www.mechnik.spb.ru

**S u m m a r y :** Standards of medicinal therapy in ischemic heart disease include currently five and more medical products which action is directed on various pathological processes: inflammation, apoptosis, hypercoagulability, atherosclerosis etc. By means of various laboratory methods of diagnostics it is possible not only to reveal pathological process, to specify the diagnosis, but also to estimate efficiency of spent medicinal therapy, to pick up doses and to warn development of undesirable collateral reactions. In given article the review of laboratory methods which can be used at monitoring of medicinal therapy sick of an ischemic heart disease (IHT), an acute coronary syndrome, including a myocardial infarction and their importance in the estimation of efficiency and safety of medicinal therapy is resulted. The value of such testing for an estimation of pharmacotherapy is not defined. Modern methods of laboratory diagnostics which are accessible but not used in every day clinical practice are also considered in this review.

**K e y w o r d s :** Ischemic heart disease; laboratory methods; monitoring of medicinal therapy; efficiency; safety.

В настоящее время опубликованы международные и российские рекомендации и руководства, разработанные рабочими группами экспертов Европейского общества кардиологов (ЕОК), Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по методам лабораторной диагностики и лечению больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), острым коронарным синдромом (ОКС) или инфарктом миокарда (ИМ) [18, 22, 38]. Согласно стандартам лекарственной помощи, пациент одновременно может получать несколько лекарственных препаратов, что требует обязательного лабораторного контроля по оценке эффективности и безопасности проводимой терапии.

Лабораторный мониторинг фармакотерапии ИБС может осуществляться по двум основным направлениям:

- определение фармакокинетических показателей при подборе дозы лекарственного средства – ЛС (концентрации, клиренса, равновесной концентрации, периода полувыведения и др.);
- оценка с помощью лабораторных методов эффективности и безопасности лекарственной терапии (выявления фармакологического действия и нежелательных побочных реакций – НПР) [21].

Определение фармакокинетических показателей или проведение терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ, Therapeutic Drug Monitoring) в клинической практике бывает необходимо, прежде всего, при использовании ЛС, имеющих малую широту терапевтического действия (терапевтическое окно) или высокотоксичных [24]. В этих случаях ТЛМ позволяет оптимизировать и индивидуализировать режим назначения ЛС больному с наибольшим терапевтическим эффектом и безопасностью. Такие исследования необходимы при назначении некоторых антибиотиков, сердечных гликозидов, антиаритмических средств, антиконвульсантов и др. [13]. Для определения концентрации лекарственных препаратов в биологических жидкостях (чаще всего кровь, моча) используют хроматографические, биохимические или иммунохимические методы. Выбор метода зависит от физико-химических свойств определяемого вещества, наличия готовых тест-систем. ТЛМ при подборе доз препаратов с малым «терапевтическим окном» позволяет повысить эффективность лечения, уменьшить частоту НПР и улучшить качество жизни пациента. Определение концентрации ЛС бывает необходимо при выявлении причин неэффективности или плохой переносимости больным ЛС, а также при лечении больных, страдающих заболеваниями печени, почек или при одновременном применении нескольких препаратов, при подозрении на передозировку и отравление [24].

2-я группа лабораторных методов может быть использована для оценки эффективности и безопасности лечения, особенно при одновременном применении нескольких препаратов с разным механизмом действия [23]. Оценка состояния различных органов и систем лабораторными методами необходима врачу

не только для постановки диагноза, но и для выбора ЛС, направленного на ликвидацию выявленных нарушений, и прогнозирования возможных НПР.

Патогенетическая терапия ИБС включает лекарственные средства с различным механизмом действия, активностью и эффективностью. Учитывая большой набор ЛС, использование комбинаций и широкий спектр их действия, а также появление новых лекарственных препаратов, назрела необходимость в лабораторном мониторинге проводимой лекарственной терапии. В настоящее время существует огромный выбор лабораторных тестов, позволяющих в той или иной степени оценить совокупность эффектов от применяемой фармакотерапии. Однако определение значимости лабораторных показателей в оценке действия лекарственных средств на течение заболевания и прогноз требует разработки клинико-лабораторных алгоритмов [12, 22].

По своей фармакологической активности действие комбинации лекарственных средств может быть однонаправленным и проявлять синергизм, в некоторых случаях разнонаправленным – антагонизм (например, сердечные гликозиды синергисты с гидрохлоротиазидом по выведению натрия и воды, и антагонисты со спиронолактоном по влиянию на выведение калия). Сочетанный эффект может быть положительным и отрицательным или одно ЛС может нивелировать действие другого (например, антиагрегантный эффект ингибиторов АПФ нивелируется ацетилсалициловой кислотой как антиагрегантом) [14, 23]. Лекарственные препараты могут действовать на рецепторы, ферменты, мембраны клеток, изменять метаболические процессы, поток ионов, определяющих трансмембранный электрический потенциал и т. д. Выбор технологии лабораторного анализа в оценке действия ЛС зависит от оснащенности клинико-диагностической лаборатории, подготовки персонала и, как правило, осуществляется в лаборатории. Однако в последнее время быстрыми темпами развивается и новое направление клинической лабораторной диагностики – «диагностика у постели больного» (point-of-care), которое позволяет проводить исследования любому специально обученному медицинскому работнику [16].

К лекарственным препаратам, которые требуют обязательного лабораторного контроля, относятся ЛС, влияющие на систему гемостаза. Это связано с тем, что ЛС могут индивидуально воздействовать на различные компоненты свертывающей и противосвертывающей системы [6]. Антитромботическая терапия представлена в клинической практике антиагрегантами, антикоагулянтами (прямого и непрямого действия), фибринолитиками. Наиболее ярким примером обязательного и стандартизованного подхода к контролю антикоагулянтов является использование в качестве критерия международного нормализованного отношения (МНО). Этот показатель позволяет контролировать как эффективность действия препарата на систему гемостаза, так и безопасность его ис-

пользования. Для быстрой оценки результата действия лекарственных препаратов на гемокоагуляцию имеются тесты, которые можно провести у постели больного (point-of-care) с помощью портативных коагулометров. Например, можно оценить и откорректировать терапию антикоагулянтами по уровню МНО, АЧТВ или включить в программу обследования дополнительный показатель – маркер активации свертывания – D-димер [4].

Лабораторные показатели воздействия антиагрегантов на функциональное состояние тромбоцитов являются особо важными и определяющими для выявления лиц, не чувствительных к этой группе препаратов. Однако в целом в повседневной практике антиагреганты назначают по клиническим показаниям согласно принятым схемам и оценивают их действие также по клиническим или по функциональным показателям (ЭКГ, состояние кровообращения в различных бассейнах и т. д.). Однако, даже в этих условиях, при длительном применении требуется периодический лабораторный контроль с целью своевременного выявления НПР или снижения эффективности – развитие резистентности (например: аспирин в некоторых случаях не оказывает ожидаемого антиагрегантного действия) [33]. Продолжаются поиски оптимальных лабораторных тестов для таких задач [40].

Помимо индуцированной агрегации тромбоцитов с помощью фотооптического агрегометра (до настоящего времени – «золотой стандарт» оценки тромбоцитарной функции) многие исследователи в поисках новых подходов к оценке функции клеток используют метод проточной цитометрии для характеристики тромбоцитов как клеточных структур [8]. Цитометрический анализ с использованием различных флуоресцентных красителей и специфичных антител позволяет исследовать образование микровезикул, тромбоцитарных и тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов, экспрессирование рецепторов на поверхности тромбоцитов и их активацию. Проточная цитометрия является высокочувствительным и высокоинформативным методом для оценки как гипо- так и гиперактивации тромбоцитов, а для более быстрого анализа тромбоцитарной функции предложен метод PFA-100® из арсенала прикроватной диагностики [5].

Для определения аспиринорезистентности в научных программах используют измерение содержания в моче тромбоксана В2 на основе тест-системы для иммуноферментного анализа. В работе J.W. Eikelboom et al. (2002) выявлена связь между изменениями показателей данного лабораторного метода и клинической «резистентностью» к аспирину. К сожалению, результат этого теста зависит не только от состояния тромбоцитов, но также от функции почек и состояния других тканей [32].

В основе механизма действия антиаритмических препаратов лежит влияние на электрофизиологические процессы в сердце. В противоаритмическом действии препаратов I класса ведущую роль играет их действие на клеточные мембраны, блокада натриевых

каналов, замедление натриевого тока, уменьшение скорости деполяризации, увеличение скорости возбуждения и снижение скорости распространения возбуждения в миокарде. Препараты II класса (бета-адреноблокаторы) подавляют воздействие катехоламинов на скорость спонтанной диастолической деполяризации клеток водителей ритма синусового узла, замедляют проведение и увеличивают рефрактерный период атриовентрикулярного узла, уменьшают патологический автоматизм. Антиаритмические препараты III класса блокируют калиевые каналы и замедляют калиевый ток, подавляют автоматизм. Препараты IV класса блокируют медленные кальциевые каналы, изменяя скорость деполяризации синусового и атриовентрикулярного узлов. Эффективность и безопасность применения противоаритмических средств, в основном, оценивается различными электрофизиологическими методами (ЭКГ, ЭХО-КГ, тетраполярная грудная реография по Kubicek в модификации Ю.Т. Пушкаря и соавт. (1977) [20], общее периферическое сосудистое сопротивление, частота сердечных сокращений – ЧСС [10] и т. д.).

В лечении ИБС, ОКС, ИМ наиболее часто применяют бета-адреноблокаторы. Препараты данной группы отличаются друг от друга по растворимости в липидах и воде, кардиоселективности, внутренней симпатомиметической активности, мембраностабилизирующим, вазодилирующим свойствам, влиянию на агрегацию тромбоцитов, по продолжительности действия и путям выведения. Общеизвестно, что применение кардиоселективных бета-адреноблокаторов направлено на уменьшение минутного объема сердца за счет отрицательного хронотропного и инотропного эффектов, т. е. уменьшения ударного объема и ЧСС; на снижение продукции ренина и, как следствие, снижение уровня ангиотензина II; ослабление центральных адренергических влияний за счет блокады пресинаптических адренорецепторов. Оценка эффективности этой группы препаратов может осуществляться не только электрофизиологическими методами, но и по биохимическим показателям (определение катехоламинов,  $\beta$ -адренорецепции клеточных мембран, активности ренина и др.) [29, 42].

Единственным из лабораторных методов исследования величины  $\beta$ -адренорецепции клеточных мембран является метод Р. И Стрюк, И. Г Длусской (2000) [26], суть которого заключается в спектрофотометрировании пробы крови. Исследование величины  $\beta$ -адренорецепции клеточных мембран рекомендовано для прогнозирования индивидуальной чувствительности к  $\beta$ -адреноблокаторам. Существенным недостатком метода является отсутствие критерия для оценки эффективности использования  $\beta$ -адреноблокаторов при их регулярном курсовом применении, т. к. предлагаемый авторами критерий – определение уровня адренореактивности клеточных мембран – позволяет прогнозировать эффективность клинического применения  $\beta$ -адреноблокаторов только до начала терапии. Кроме того, данный лабораторный тест

не стандартизован и не может быть рекомендован для широкого использования в клинично-диагностических лабораториях.

Для лабораторной оценки эффекта бета-блокаторов важен механизм подавления ими прямых кардиотоксических воздействий катехоламинов за счет снижения их выброса из нейронов, через блокаду пресинаптических бета-адренорецепторов на фоне гипотензивного эффекта. В работе А.М. Шилова, А.Ш. Авшалумова, В.Б. Марковского и соавт. (2008) показано, что бета-адреноблокаторы оказывают кардиопротективное действие за счет ингибирования апоптоза кардиомиоцитов, активируемое бета-адренергическими путями. Следовательно, действие бета-адреноблокаторов можно косвенно оценить по экспрессии различных рецепторов на клетках, например, CD95+ на лимфоцитах, как суммарному показателю оценки общего механизма апоптоза на уровне организма. Этот же механизм бета-адреноблокаторов способствует снижению агрегации тромбоцитов, увеличению подвижности эритроцитов, предотвращает разрывы атеросклеротических бляшек и, как следствие, тромбообразование [27].

По данным Э.В. Кулешовой и соавт. (2000) бета-блокаторы, снижая скорость выброса крови из левого желудочка, уменьшают «гемодинамический удар», что предупреждает повреждение эндотелия сосудов, особенно в области атеросклеротической бляшки и снижает агрегационную активность тромбоцитов. Важная особенность бета-блокаторов заключается в способности сохранять жизнеспособность сердечной мышцы в условиях оксидативного стресса (некоторые бета-адреноблокаторы обладают свойствами антиоксиданта, например, карведилол). Оксидативный стресс развивается при восстановлении кровотока в ишемизированном миокарде (феномен ишемии/реперфузии) и обусловлен продукцией свободных радикалов – молекул, обладающих высокой агрессивностью в отношении клеточных мембран и вызывающих повреждение клеточных мембран [15]. С точки зрения изучения антиоксидантного потенциала бета-адреноблокаторов, наибольшее значение отводится исследованиям содержания оксида азота (NO) и супероксиддисмутазы (СОД), определяемым методом иммуноферментного анализа.

Оксиданты и свободные радикалы накапливаются в ишемизированной зоне при ОКС, их воздействие на миокард является центральным механизмом постишемического повреждения при развитии реперфузионного синдрома, который ассоциирован с потенциально фатальными нарушениями ритма. Хотя кардиомиоциты экспрессируют эндогенные ферменты, защищающие от воздействия свободных радикалов, таких как СОД, каталаза (КТ), пероксидаза, глутатионредуктаза, их антиоксидантная защита может быть недостаточной после возникновения ишемии и реперфузии [47].

Одними из первичных антиоксидантов являются два сопряженных фермента СОД и КТ. СОД превра-

щает супероксид в перекись водорода, КТ расщепляет перекись водорода до воды. По мнению С. R Kliment, Н.В. Suliman, J.M. Tobolewski et al. (2009), при ИМ фермент СОД защищает сердечную мышцу от действия свободных радикалов, образующихся при ишемии [35]. Уровень СОД в сыворотке при ИМ высокий. Повышение активности СОД приводит к повышению образования перекиси водорода, оказывающей повреждающее действие на ткани, прежде всего повышению проницаемости клеточных и митохондриальных мембран [1, 2]. О возможном накоплении перекиси водорода свидетельствует соотношение степени повышения СОД и деятельности левого желудочка. По данным С.Р. Kliment, Н.В. Suliman, J. M Tobolewski et al. (2009), степень повышения СОД обратно пропорциональна деятельности левого желудочка. Показатель данного соотношения используется как маркер для оценки повреждения миокарда [35]. Вероятно, для оценки состояния окислительно-восстановительного равновесия при ИБС, ОКС и ИМ необходимо определять не только активность СОД, но и КТ.

Существует мнение, что именно от уровня внеклеточной СОД при ИМ зависит степень компенсаторной гипертрофии миокарда и связанного с этим постинфарктного ремоделирования [45]. Бета-адреноблокаторы замедляют процессы ремоделирования и уменьшают гипертрофию миокарда [35, 45].

Известно, что начало терапии бета-блокаторами приводит к перестройке рецепторного аппарата и, как следствие, – к прогрессивному снижению сократительной способности миокарда. Продолжительность этого периода составляет примерно 2 недели, после чего начинается период увеличения числа свободных  $\beta_1$ -рецепторов и усиление сократительной способности миокарда. По изменению содержания мозгового натрий-уретического пептида (BNP или NT-proBNP) можно контролировать эффект применения бета-адреноблокаторов [25]. В 2001 году, в исследовании, проведенном в Австралии и Новой Зеландии Richard A. M et al. (2001), изучалась роль NT-proBNP в оценке эффективности терапии  $\beta$ -блокатором карведилолом у больных хронической ИБС. Была показана эффективность терапии карведилолом, которая контролировалась уровнем NT-proBNP. Авторами был сделан вывод, что NT-proBNP может применяться для подбора и мониторинга терапии у больных с сердечной недостаточностью [43].

В стандарты лечения ИБС входят гиполипидемические средства. В группу гиполипидемических препаратов включены ингибиторы биосинтеза холестерина в печени (статины, никотиновая кислота), препараты, усиливающие выведение холестерина (секвестранты желчных кислот, фибраты), уменьшающие всасывание холестерина в ЖКТ и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) [42]. При лабораторном контроле гиполипидемической терапии, во-первых, необходимо учитывать лабораторные показатели липидного спектра, на основании которых назначаются гиполипидемические препараты; во-вторых, возмож-

ное появление побочных эффектов. Целевой уровень лабораторных показателей зависит от степени риска сосудистых осложнений и составляет для общего холестерина  $< 4,5$  ммоль/л, для липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) –  $< 2,5$  ммоль/л или  $< 3,0$  ммоль/л у пациентов с ИБС. Медикаментозное лечение лиц с очень высоким риском начинают при концентрации ЛПНП в крови  $> 3,0$  ммоль/л; с высоким риском –  $> 3,5$  ммоль/л; с умеренным риском –  $> 4,0$  ммоль/л. Лабораторный контроль за гиполипидемической терапией на первом году проводится не реже 1 раза в 3 месяца, впоследствии – не реже 1 раза в 6 месяцев [12].

Из гиполипидемических средств наиболее широко применяют статины. Эти препараты снижают риск атеросклеротических сердечно-сосудистых осложнений в условиях как первичной, так и вторичной профилактики. Они оказывают наиболее выраженный гипохолестеринемический эффект, безопасны при длительном применении, хорошо переносятся и используются один раз в день [11], однако при их применении возможно развитие НПР. Приблизительно у 1% больных более чем в 3 раза повышается активность трансаминаз, причем этот эффект зависит от дозы, возможно развитие миопатии, рабдомиолиза, тромбоцитопении и др. Больным со сниженным уровнем липопротеинов высокой плотности, повышенным уровнем триглицеридов, а также при сахарном диабете или метаболическом синдроме показано назначение фибратов. При применении фибратов также возможно повышение активности трансаминаз, развитие миозитов, тромбоцитопении, лейкопении, анемии [12]. Исходя из этого, при назначении как статинов, так и фибратов до начала лечения и периодически во время него рекомендуется проводить исследование активности трансаминаз, особенно при их совместном применении. При использовании статинов часто наблюдаются повышения активности не только трансаминаз, но и креатинкиназы (КК) [31]. Рутинные контрольные анализы на КК в процессе лечения, как правило, не имеют смысла, поскольку тяжелая миопатия обычно возникает внезапно, и ей не предшествует длительное повышение этого фермента. При жалобах на возникновение болей и слабости в мышцах терапия статинами должна прекращаться, следует незамедлительно определить уровень КК. После возвращения концентрации КК к норме, по мнению многих экспертов, можно продолжить лечение другим статином, начиная с малых доз и тщательно наблюдая за симптоматикой и уровнем КК [12].

Некоторые авторы ставят под сомнение ценность биохимического контроля уровня трансаминаз, предполагая, что частота развития нежелательных явлений на фоне приема статинов у лиц с хроническими заболеваниями печени и исходно повышенным уровнем печеночных аминотрансфераз не превышает таковую в популяции [30, 41, 46].

В настоящее время не вызывает сомнения, что воспаление и гиперпродукция цитокинов являются важными звеньями патогенеза ИБС и ИМ. Наличие

противовоспалительного действия является уникальным свойством препаратов омега-3 ПНЖК. Механизм действия препаратов, содержащих омега-3 ПНЖК, в основном, обусловлен их влиянием на метаболизм арахидоновой кислоты (АК) по конкурентному типу на циклооксигеназо-липоксигеназном уровне с возможной модификацией спектра простагландинов и лейкотриенов. Существует много работ, посвященных клиническому применению омега-3 ПНЖК, в которых действие омега-3 ПНЖК оценивают по конечным точкам – показателям выживаемости, смертности от ИБС, числу случаев повторного ИМ. Мультимаркерная лабораторная оценка омега-3 ПНЖК показала, что, наряду с противовоспалительным эффектом, они оказывают иммунокорригирующее, мембраностабилизирующее, антиагрегантное и антиоксидантное действия [3].

Противовоспалительное действие омега-3 ПНЖК оценивают по изменению концентрации TNF- $\alpha$  и IL-6. Уровни TNF- $\alpha$  и IL-6 определяются в сыворотке крови с помощью иммуноферментных тест-систем российского и зарубежного производства. Разработаны реактивы для определения провоспалительных цитокинов электрохемилюминисцентным методом, чувствительность которого в тысячи раз выше, чем при иммуноферментном анализе. По нашим данным у пациентов, получавших препараты омега-3 ПНЖК концентрация TNF- $\alpha$  и IL-6 (маркеров воспаления) в крови, была значительно ниже, снижение происходило в более короткие сроки, по сравнению с пациентами, получавшими только базисную терапию, что свидетельствует о противовоспалительном действии препаратов омега-3 ПНЖК [3, 9]. Мембраностабилизирующее действие оценивают по количеству CD95+лимфоцитов в крови; антитромботическое действие – по АДФ-индуцированной агрегационной способности тромбоцитов крови; антиоксидантное действие – по активности СОД, КТ и концентрации SH- и SS-групп тиолдисульфидной системы [9].

Принимая во внимание участие различных патофизиологических процессов, стратегия вторичной профилактики ИМ должна основываться на комбинированной терапии. Методы лечения направлены на устранение нарушений, которые способствуют электрической нестабильности: ингибиторы АПФ препятствуют развитию процессов негативного ремоделирования, бета-блокаторы снижают усиленное адренергическое влияние, обусловленное нарушением сердечной функции, антиагреганты уменьшают вероятность развития ишемических эпизодов. Мембраны клеток являются составной частью кардиомиоцитов и клеток проводящей системы сердца. Было установлено, что электрическую нестабильность сердца, вызванную ишемией, можно уменьшить путем встраивания длинноцепочечных омега-3 ПНЖК в мембраны клеток миокарда. В исследовании GISSI-Prevenzione было показано [34], что применение высокоочищенных омега-3 ПНЖК в составе фармакотерапии больных, перенесших ИМ, обеспечивает досто-

верное снижение относительного риска общей, сердечно-сосудистой и внезапной смертности. Омега-3 ПНЖК были включены в рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению больных ОИМ с подъемом сегмента ST [38], предотвращению внезапной сердечной смерти [7], лечению больных стабильной стенокардией [42], а также в рекомендации Американского колледжа кардиологов/Американской ассоциации сердца по вторичной профилактике сосудистых осложнений атеросклероза [19, 29]. В настоящее время возникает проблема оценки действия омега-3 ПНЖК при сочетанном применении с другими препаратами – антикоагулянтами и антиагрегантами, антиоксидантами, статинами, препаратами, стимулирующими энергетические процессы.

Для купирования приступа стенокардии и ограничения зоны некроза при ИМ применяют нитраты. Механизм действия нитратов связан с их взаимодействием с SH-группами (нитратными рецепторами) внутри гладкомышечной клетки сосуда, в том числе коронарной артерии, с образованием NO, который структурно соответствует физиологическому эндотелиальному расслабляющему (релаксирующему) фактору. Под влиянием NO повышается активность гуанилатциклазы, что ведет к увеличению в гладкомышечной клетке цГМФ и далее – к снижению содержания в клетке ионизированного кальция, расслаблению гладкомышечной клетки и вазодилатации, включая расширение коронарных артерий. У больных ИБС продукция эндотелиального расслабляющего фактора (NO) коронарными и другими артериями значительно снижена, нитраты восполняют этот недостаток. Под влиянием нитратов происходит умеренная дилатация артериол, нитраты устраняют коронароспазм, расширяют коронарные артерии, улучшают коронарный коллатеральный кровоток, снижают периферическое сопротивление, что сопровождается увеличением ударного объема. Таким образом, нитраты снижают пред- и постнагрузку, облегчают работу сердца и уменьшают потребность миокарда в кислороде, тем самым снижается выраженность ишемии. Уменьшаются размеры сердца и напряжение стенки левого желудочка. Особенностью нитратов является то, что они, благодаря расширению коллатералей в коронарной системе, перераспределяют внутримышечный кровоток в пользу ишемизированного участка. Кроме того, нитраты уменьшают агрегацию тромбоцитов и улучшают микроциркуляцию [17]. Нитроглицерин может ослабить действие введенного внутривенно гепарина. По окончании внутривенной инфузии нитроглицерина необходимо провести лабораторный контроль коагуляции и коррекцию дозы гепарина. Эффективность нитратов можно оценивать не только по клиническим проявлениям, но и по содержанию цГМФ и NO.

В настоящее время нет данных, подтверждающих благоприятное влияние блокаторов медленных кальциевых каналов (антагонистов кальция) на прогноз у больных не осложненной стабильной стенокардией,

хотя препараты этой группы, за счет снижения ЧСС, могут быть альтернативой бета-адреноблокаторам (в случае плохой переносимости или противопоказаний) при лечении больных, перенесших ИМ и не страдающих сердечной недостаточностью (СН). Механизм действия антагонистов кальция заключается в их способности блокировать L-тип кальциевых каналов и предотвращать возрастание внутриклеточной концентрации свободного (ионизированного) кальция или устранять его действие на определенные функции клеток, в частности подавлять сокращения гладкомышечных клеток сосудистой стенки, снижать сократительную активность миокарда и урежать ЧСС [15]. Эффективность этой группы препаратов можно оценить по клиническим и электрофизиологическим показателям.

В российские, европейские и американские рекомендации по лечению ИБС включен в качестве антиангинального средства триметазидин [28, 42]. Механизм его действия – избирательное ингибирование длинноцепочечной 3-кetoацетил-КоА-тиолазы – ключевого фермента бета-окисления свободных жирных кислот. Триметазидин обеспечивает увеличение активности ключевого фермента окисления глюкозы – пируватдегидрогеназы. Это приводит к метаболическому «сдвигу» от окисления свободных жирных кислот к окислению глюкозы [39]. В результате повышается ресинтез АТФ в условиях ишемии, восстанавливается сопряжение гликолиза и окислительного декарбоксилирования [37]. Снижается активность лактатдегидрогеназы. Уменьшение количества лактата и свободных жирных кислот снижает клеточный ацидоз [36], предотвращает избыточное накопление ионов кальция [44] и блокирует развитие так называемого «кальциевого парадокса». И, как следствие, предотвращает не только функциональное, но и структурное повреждение митохондрий, усиливает обмен фосфолипидов клеточных мембран, что приводит к уменьшению содержания свободных жирных кислот и предотвращает их неблагоприятное воздействие на функции кардиомиоцитов.

Таким образом, на сегодняшний день с помощью различных лабораторных методов можно не только выявить патологический процесс, уточнить диагноз, но и оценить эффективность проводимой лекарственной терапии, подобрать дозы и предупредить развитие нежелательных побочных реакций. Наряду с хорошо известными лабораторными методами, используемыми в мониторинге лекарственной терапии больных ИБС, значимость которых уже доказана в оценке эффективности и безопасности лекарственной терапии, появляются современные лабораторные маркеры, ценность которых для оценки фармакотерапии ИБС еще окончательно не определена и требует продолжения исследований в этой области. Применение нескольких лекарственных препаратов или средств, обладающих многофакторным действием, подтверждает необходимость выработки клинико-лабораторных алгоритмов для мониторинга комбинированной терапии ИБС.

## Список литературы

1. Бурбелло А.Т. О состоянии окислительно-восстановительных систем организма при остром и хроническом отравлении нитритом натрия / А.Т. Бурбелло, Г.А. Баскович, Е.Г. Доброхотова // Гигиена труда и проф. заболеваний.– 1990.– № 6.– С. 29–32
2. Бурбелло А.Т. Мембраностабилизирующие свойства виолуровой кислоты / А.Т. Бурбелло, А.Ф. Сафонова, В.В. Вшивцева.– СПб, 1992.– Деп. в ВИНТИ, 07.10.1992.– № 3038-B15.
3. Бурбелло А.Т. Омега-3 ПНЖК. 15-летний опыт клинического применения при различных патологических состояниях / А.Т. Бурбелло, Л.Б. Гайковая // Клиническая фармакология и терапия.– 2009.– № 6.– С. 135–137.
4. Вавилова Т.В. Антитромботическая терапия и методы ее лабораторного контроля (лекция) / Т.В. Вавилова // Клиническая лабораторная диагностика.– 2004.– № 12.– С. 21–32.
5. Вавилова Т.В. Гемостазиология в клинической практике (пособие для врачей) / Т.В. Вавилова.– СПб.: Издательство СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 2005.– 92с.
6. Вавилова Т.В. Антитромботическая терапия в клинической практике. Принципы проведения и лабораторный контроль (пособие для врачей) / Т.В. Вавилова.– СПб.: СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2008.– 84 с.
7. Внезапная сердечная смерть. Рекомендации Европейского Кардиологического общества / Под ред. проф. Н.А. Мазур.– М., 2003.– 148 с.
8. Вопросы современной проточной цитометрии. Клиническое применение / Под ред. С.В. Хайдукова, А.В. Зурочки.– Челябинск, 2008.– 195с.
9. Гайковая Л.Б. Комплексная лабораторная оценка действия омега-3 ПНЖК у больных инфарктом миокарда / Л.Б. Гайковая // Медицинская иммунология.– 2009.– Т. 11.– № 4–5.– С. 467.
10. Громнацкий Н.И. Гипотензивное и гемодинамическое действие кардиоселективного  $\beta_1$ -адреноблокатора у больных артериальной гипертензией / Н.И. Громнацкий, В.Г. Шарова, О.В. Водяник // Сб. научно-практических статей «Конкор. Опыт применения в клинической практике».– М.: РКИ Северо-пресс, 2002.– С. 31–36.
11. Дейвид Дж. Майро Современные перспективы применения статинов / Дж. Майрон Дейвид, Фазио Сергио, Ф. Линтон МакРаэ // Международный медицинский журнал.– 2000.– № 6.– С. 126–134.
12. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. III пересмотр. Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика».– Москва.– 2007.– 26 с.
13. Кулес В.Г. Клиническая фармакокинетика – основа лабораторного мониторинга лекарственных средств / В.Г. Кулес // Клиническая лабораторная диагностика.– 1998.– № 3.– С. 25–32
14. Кулес В.Г. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины. Руководство для врачей / В.Г. Кулес, С.В. Грачев, Д.А. Сычев, Г.В. Раменская – М.: Из-во ГЭОТАР-Медиа, 2008.– 304 с.
15. Кулешова Э.В. Дифференцированное применение бета-блокаторов и антагонистов кальция при лечении стабильной стенокардии напряжения: Пособие для врачей / Э.В. Кулешова, В.М. Тихоненко, Е.А. Демченко.– СПб., 2000.– 24 с.
16. Меньшиков В.В. Лабораторные исследования возле пациента / В.В. Меньшиков / Клиническая лабораторная диагностика.– 2002.– № 4.– С. 23–24
17. Метелица В.И. Антиангинальные средства / В.И. Метелица // Кардиология.– 1994.– № 1.– С. 64–78.
18. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Сердечная недостаточность.– 2010.– Т. 11.– № 1.– С. 3–62.
19. Перепеч Н.Б. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот – дополнительная возможность улучшения прогноза больных ишемической болезнью сердца / Н.Б. Перепеч // Сердце.– 2007.– Т. 6.– № 2 (34).– С. 64–68.
20. Пушкарь Ю.Т. Определение сердечного выброса методом тетраполярной реографии и его метрологические возможности / Ю.Т. Пушкарь, В.М. Большаков, Н.А. Елизарова // Кардиология.– 1977.– № 17 (17).– С. 85–90.
21. Рейхарт Д.В. Осложнения фармакотерапии. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств / Д.В. Рейхарт, Ю.Б. Белоусов, Д.Ю. Белоусов.– Изд-во: Литтерра.– Том 1.– 2007.– 256 с.
22. Руководство Национальной академии клинической биохимии по лабораторной медицинской практике использования биохимических маркеров при ОКС и СН // Лабораторная диагностика.– 2008.– № 1 (17).– С. 13–32.
23. Совместимость и несовместимость лекарственных средств. Проблемы взаимодействия. Пособие для врачей. / Под ред. А.Т. Бурбелло.– СПб.: Из-во ГОУВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2009.– 90 с.
24. Соколов А.В. Терапевтический лекарственный мониторинг / А.В. Соколов // Качественная клиническая практика.– 2002.– № 1.– С. 78–88.
25. Сторожаков Г.И. Бета-блокаторы в лечении хронической сердечной недостаточности / Г.И. Сторожаков // Сердечная недостаточность.– 2001.– Т. 2.– № 1.– С. 27–28.
26. Стрюк Р.И. Метод оценки адренореактивности организма по величине  $\beta$ -адренорецепции клеточных мембран / Р.И. Стрюк, И.Г. Длусская.– Москва, 2000.– 11 с.
27. Шилов А.М. Кардиоселективные бета-блокаторы, артериальная гипертензия и ожирение в практике врача первичного звена / А.М. Шилов, А.Ш. Авшалумов, В.Б. Марковский, Е.Н. Синицина // Лечащий врач.– 2008.– № 7.– С. 68.
28. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary // EHJ 2006.– Vol. 27.– P. 1341–1381.
29. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // Europace.– 2006.– Vol. 8 (9).– P. 746–837.
30. Anfossi G. Prescription of statins to dyslipidemic patients affected by liver diseases: a subtle balance between risks and benefits / G. Anfossi, P. Massucco, K. Bonomo, M. Trovati // Nutr Metab Cardiovasc Dis.– 2004.– Vol. 14 (4). P. 215–224.
31. Dale K.M. Impact of statin dosing intensity on transaminase and creatine kinase / K.M. Dale, C.M. White, N.M. Henyan // Am. J. Med.– 2007.– Vol. 120.– P. 706–718.
32. Eikelboom J.W. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events / J.W. Eikelboom, J. Hirsh, J.I. Weitz, M. Johnston // Circulation.– 2002.– Vol. 105.– P. 1650–1655.
33. Fitzgerald D.J. Aspirin and clopidogrel resistance / D.J. Fitzgerald, A. Maree // Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.– 2007.– P. 114–120.



34. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial // *Lancet*.– 1999.– Vol. 354.– P. 447–455.
35. Kliment C. R.. Extracellular superoxide dismutase regulates cardiac function and fibrosis / C.R. Kliment, H.B. Suliman // *J Mol Cell Cardiol*. – 2009.– Vol. 47 (5).– P. 730–742.
36. Lavanchy N. Antiischemic effects of trimetazidine: 32P-NMR spectroscopy in the isolated rat heart / N. Lavanchy, J. Martin, A. Rossi // *Arch Int Pharmacodyn Ther*.– 1987.– Vol. 286.– P. 97–110.
37. Lopaschuk G.D. Trimetazidine inhibits fatty acid oxidation in the heart / G.D. Lopaschuk, R. Kozak // *J Moll Cell Cardiol*.– 1998.– Vol. 30.– P. 112–113.
38. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J*.– 2008.– Vol. 29.– P. 2909–2945.
39. Mody F.V. Trimetazidine-induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography / F.V. Mody, B.N. Singh, I.H. Mohiuddin // *Am J Cardiol*.– 1998.– Vol. 82.– P. 42k–49k.
40. Oestreich J. Platelet function analysis: at the edge of meaning / J. Oestreich, S. Smyth, C. Campbell // *Thromb. Haemost.*– 2009.– Vol. 101.– P. 217–219.
41. Onofrei M.D. Safety of statin therapy in patients with preexisting liver disease / M.D. Onofrei, K.L. Butler, D.C. Fuke, H.B. Miller // *Pharmacotherapy*.– 2008.– Vol. 28 (4).– P. 522–529.
42. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary // *Eur Heart J*.– 2006.– Vol. 27.– P. 1341–1381.
43. Richard A.M. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction / A.M. Richard, R. Doughty, M.G. Nicholls // *J. Am. Coll. Cardiol*.– 2001.– Jun. 1.– Vol. 37 (7).– P. 1781–1788.
44. Sentex E. Trimetazidine increases phospholipid turnover in ventricular myocytes / E. Sentex, J.P. Sergiel, A. Lucien, A. Grinberg // *Mol Cell Biochem*.– 1997.– Vol. 175.– P. 153–162.
45. Van Deel E.D. Extracellular SOD protects the heart against oxidative stress and hypertrophy after myocardial infarction / E. D/ Van Deel, Z. Lu // *Free Radic Biol Med*. – 2008.– Vol. 44 (7).– P. 1305–1313.
46. Vuppalachchi R. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes / R. Vuppalachchi, E. Teal, N. Chalasani // *Am J Med Sci*.– 2005.– Vol. 329 (2).– P. 62–65.
47. Zweier J. L. The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury / J.L. Zweier, M.A. Talukder // *Cardiovascular Research*.– 2006.– Vol. 70 (2).– P. 181–190.

## Сведения об авторах:

Гайковая Лариса Борисовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами семейной медицины, клинической фармакологии и клинической лабораторной диагностики, заведующая центральной клинико-диагностической лаборатории Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. тел. /факс раб.: (812) 545-06-32, e-mail: largaykovaya@yandex.ru

Кухарчик Галина Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами семейной медицины, клинической фармакологии и клинической лабораторной диагностики Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. тел. раб.: (812) 545-37-77, e-mail: gkukharchik@yandex.ru

Бурбелло Александра Тимофеевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая курсом клинической фармакологии кафедры госпитальной терапии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова, тел. раб.: (812) 543-50-05, e-mail: at-burbello@yandex.ru

Вавилова Татьяна Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами семейной медицины, клинической фармакологии и клинической лабораторной диагностики, заведующая курсом клинической лабораторной диагностики Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. тел. раб.: (812) 544-34-60, факс (812) 545-06-32, e-mail: vtv.lab@rambler.ru

## Information about the authors:

Gaykovaya Larisa Borisovna – the candidate of medical sciences, the senior lecturer of hospital therapy educational department with courses of family medicine, clinical pharmacology and clinical laboratory diagnostics, the head of the central laboratory diagnostic department of the St.-Petersburg state medical academy named by I.I.Mechnikov, work tel./fax: (812) 545-06-32, e-mail: largaykovaya@yandex.ru

Kukharchik Galina Alexandrovna – candidate of medical sciences, Associate Professor, St. Petersburg State Medical Academy (I.I. Mechnikov), work tel.: (812) 545-37-77, e-mail: gkukharchik@yandex.ru

Burbello Alexander Timofeevna – the doctor of medical sciences, the professor, managing a course of clinical pharmacology of chair of hospital therapy of the St.-Petersburg state medical academy of I.I.Mechnikov, work tel.: (812) 543-50-05, e-mail: at-burbello@yandex.ru

Vavilova Tatyana Vladimirovna – the doctor of medical sciences, the professor of chair of hospital therapy with courses of family medicine, clinical pharmacology and the clinical laboratory diagnostics, managing a course of clinical laboratory diagnostics of the St.-Petersburg state medical academy of I.I.Mechnikov, work tel.: (812) 544-34-60, fax (812) 545-06-32, e-mail: vtv.lab@rambler.ru

УДК 616.523-08

© М.Г. Романцов, В.А. Исаков, С.Б. Рыбалкин,  
В.В. Краснов, А.Л. Коваленко, 2010  
© M.G. Romantsov, V.A. Isakov, S.B. Rybalkin,  
V.V. Krasnov, A.L. Kovalenko, 2010

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

**М.Г. Романцов, В.А. Исаков, С.Б. Рыбалкин, В.В. Краснов, А.Л. Коваленко**

<sup>1</sup>Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Пензенский областной центр специализированных видов медицинской помощи, г. Пенза, Россия

<sup>4</sup>Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород, Россия

<sup>5</sup>Саратовский государственный медицинский университет, г. Саратов, Россия

<sup>6</sup>Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург, Россия

Романцов М.Г., Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Краснов В.В., Коваленко А.Л. Современные подходы к лечению герпетической болезни // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 157–168.

<sup>1</sup>Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (ГОУВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова Росздрава). Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. Тел. (812) 543-96-09, факс: (812) 740-15-24, E-mail: mechnik@gmail.com

<sup>2</sup>Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации» (ГОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Росздрава), 197022, ул. Льва Толстого, д. 6-8, тел.: 234-08-21, факс: 234-01-25, Эл. почта: Rector@spmu.rssi.ru

<sup>3</sup>Пензенский областной центр специализированных видов медицинской помощи. Россия г. Пенза, ул. Куйбышева 33а, тел.: (8412) 32-11-29.

<sup>4</sup>Нижегородская государственная медицинская академия, Россия, 603600, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1. Тел: 8-381-239-09-43.

<sup>5</sup>Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Саратовский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации» (ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава), 410710, г. Саратов, ул. Казачья, 112, тел.: 8-845-251-12-87.

<sup>6</sup>Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН», Россия, 191119, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 112, тел.: 8 (812) 110-82-25, 112-13-79, e-mail: sales@polysan.ru, НТФФ «ПОЛИСАН» www.polysan.ru

**Р е з ю м е .** В обзоре представлен современный подход к терапии различных клинических проявлений герпетической болезни (генитальный герпес, герпес-вирусное поражение кожи, герпес-вирусная инфекция 4 типа – Эпштейна-Барр вирусная инфекция, инфекционный мононуклеоз). Описаны факторы, приводящие к активации вируса и его переходу из латентной формы в активное состояние. Охарактеризован генитальный герпес, обосновано в эксперименте в культуре клеток Vero, использование циклоферона при герпетической болезни.

Показана фармакотерапевтическая и экономическая эффективность циклоферона и циклоферона с ацикловиром. Показано, что исход заболевания с выходом в клиническую ремиссию выше у больных с применением циклоферона.

Представлены сравнительные данные по применению линимента циклоферона и крема виroleкс при герпетических поражениях кожи. Показано преимущество использования линимента циклоферона как средства местной терапии. Отмечена позитивная динамика применения циклоферона для местного лечения больных с опоясывающим герпесом. Авторы считают, что в формировании клинической картины инфекционного мононуклеоза принимает участие ассоциация герпес-вирусов при активном участии оппортунистических микроорганизмов. Включение циклоферона способствует более быстрому прекращению активации вируса, позволяет сократить прием антибактериальных препаратов, минимизировать побочные эффекты, свойственные химиопрепаратам. При папилломавирусной инфекции включение циклоферона способствовало предупреждению манифестации инфекции в 91,7% случаев, снижение частоты рецидивов в 2 раза с увеличением в 3 и более раз продолжительности межрецидивного периода. Восстановление морфофункционального состояния эпителия в местах герпес-вирусного поражения выявлено у 83,3% пациентов, получавших в составе комбинированной терапии циклоферон.

**К л ю ч е в ы е с л о в а :** генитальный герпес; герпес-вирусное поражение кожи; герпес-вирусная инфекция 4 типа – Эпштейна-Барр вирусная инфекция; инфекционный мононуклеоз; лечение циклофероном и циклофероном с ацикловиром.

Romantsov M.G., Isakov V. A., Rybalkin S.B., Krasnov V. V., Kovalenko A.L. Modern approaches to the treatment of herpetic infection // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P. 157–168.

<sup>1</sup>State Educational Establishment of Higher Professional Training «Mechnikov Saint-Petersburg State Medical Academy of the Federal Agency for Public Health and Social Development of the Russian Federation», 195067, St.-Petersburg, K-67, Piskarevsky prospect, 47, tel. (812) 543-96-09, fax: (812) 740-15-24, e-mail: mechnik@westcall.net; www.mechnik.spb.ru

<sup>2</sup>State Educational Establishment of Higher Professional Training «Pavlov St.-Petersburg State Medical University of the Federal Agency for Public Health and Social Development of the Russian Federation», 197022, Lva Tolstogo str., 6-8, tel.: 234-08-21, fax: 234-01-25, e-mail: Rector@spmu.rssi.ru

<sup>3</sup>Penza's oblast center for specialization Medical Aid. Russia, 440026, Penza, Kuibishev str. 33a. Tel.: (8412) 32-11-29.

<sup>4</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, Russia, 603600, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky Square, 10/1, tel.: 8-381-239-09-43.

<sup>5</sup>State Educational Establishment of High Professional Training «Saratov State Medical University of the Federal Agency for Public Health and Social Development of the Russian Federation» (SEE HPT «Saratov SMU of Roszdrav»), 410710, Saratov, Kazachiya str., 112, tel.: 8-845-251-12-87.

<sup>6</sup>Scientific-Technological Pharmaceutical Firm «POLYSAN», Russia, 191119, Saint-Petersburg, Ligovsky prospect, 112, tel.: 8(812)110-82-25, 112-13-79, e-mail: sales@polysan.ru, STPF «POLYSAN» www.polysan.ru

**Summary:** The review is devoted to the modern approach to the therapy of various clinical forms of herpetic infection (genital, herpes-virus skin infection, herpes-virus infection type 4 – Epstein-Barr viral infection, infectious mononucleosis). Factors leading to virus activation and its transition from a latent form to an active state are described. Genital herpes is characterized. Cycloferon use in experiment in Vero cell culture is proved, Cycloferon use in herpetic infection is substantiated.

Cycloferon and cycloferon with acetyllovir pharmacotherapeutic and economic efficiency is shown. It was found that disease outcome resulting in clinical remission is higher in patients in whom cycloferon is used.

Comparative data on cycloferon liniment and virolex cream application are given in herpetic skin infections. Advantage of cycloferon liniment use as a means of local therapy is given. Positive dynamics of cycloferon application for local treatment of patients with herpes zoster was registered. The authors consider that the association of herpes-viruses with active participation of opportunistic microorganisms is involved in the formation of a clinical picture of infectious mononucleosis. Cycloferon promotes quicker termination of virus activation, allows to reduce antibiotics use, to minimize by-effects characteristic for chemopreparations. In 91.7 % of cases of papilloma viral infection, cycloferon promoted prevention of the infection manifestation, two times decreased the frequency of relapses with more than 3-fold increase of inter-recurrent period. Restoration of epithelium morphofunctional state in the areas of herpetic infection was found in 83.3 % of patients receiving cycloferon as a part of a combined therapy.

**Keywords:** genital herpes; herpes-virus skin infection; herpes-virus infection type4– Epstein-Barr virus infection; infectious mononucleosis; treatment with cycloferon and cycloferon with acyclovir.

**Р**ост числа больных с различными проявлениями герпетической болезни, высокие перинатальные потери и рождение детей с тяжелыми поражениями мозга, паренхиматозных органов и легких обуславливают необходимость всестороннего изучения проявлений герпетической болезни и разработку эффективных методов профилактики и лечения [2, 4, 5, 6, 24]. По мнению А.А. Халдина [25], выбор стратегии и тактики ведения пациентов зависит от тяжести течения герпес-вирусного процесса (частота рецидивов) и степени выраженности иммунодефицита. Сегодня из 100 представителей семейства вирусов герпеса 8 типов патогенны для людей. Это вирус простого герпеса, вирус ветряной оспы, вирус Эпштейна-Барр, герпес-вирусы человека 6–8-го типов. Все большую актуальность приобретает проблема герпеса генитальной области, поскольку им поражено более 15% населения России, а в 75% случаев отмечаются рецидивы, при этом заболевание носит характер персистирующей инфекции [1, 4, 15, 17].

К факторам, приводящим к активации вируса и переходу его из латентного состояния в активное, относятся охлаждение, избыточная инсоляция, эмоциональный стресс, психические расстройства (депрессия, чувство вины и т. д.), постоянное недосыпание, смена климатических поясов, голодание, простудные заболевания, чрезмерное употребление алкоголя, инструментальное вмешательство на половых органах. Активированные вирусы начинают новый цикл репликации в клетках нервных ганглиев, а затем по чувствительным периферическим нервам достигают зоны будущего поражения, четко проявляя тропизм вируса [7, 9, 10, 11].

Снижение реактивности клеточного звена иммунитета и системы интерферона способствует хроническому течению герпес-вирусной инфекции с возможностью развития рецидивов. Выявленная диссоциация функционирования систем неспецифической резистентности, естественной цитотоксичности и ин-

терфероногенеза, обуславливающая известные трудности в поиске рациональных подходов к коррекции иммунодефицита наиболее выражена у больных герпесом с локализацией в генитальной области. Наблюдаемый дисбаланс компонентов иммунной системы приводит к прогрессированию и развитию рецидивирующих форм герпеса [13, 18, 19, 20].

Лечение различных проявлений герпетической болезни является сложной задачей и связано это, прежде всего, с развитием резистентности вируса к лекарственным средствам, наличием у герпес-вирусов молекулярной мимикрии, снижением специфических и неспецифических факторов иммунологической реактивности. Периодическое применение противовирусных препаратов не защищает организм от развития последующих рецидивов. Для успешного лечения проявлений герпетической болезни необходимо использовать комбинации различных лекарственных средств [17]. Максимальный клинический эффект может быть получен при рациональной комплексной терапии лекарственными средствами с различным механизмом действия – химиопрепаратами и препаратами, повышающими резистентность организма (иммунomodуляторы, индукторы интерферона, интерфероны) [8, 11, 15, 20, 22, 26].

Нами изучено действие циклоферона в сравнении с рекомбинантным  $\alpha_2$ -интерфероном (реальдирон) на репродукцию вируса простого герпеса 1 типа (ВПГ – 1) в культуре клеток Vero. При изучении токсичности препаратов показано, что в используемых концентрациях они не проявляли цитотоксического действия, а присутствие циклоферона задерживало проявление цитопатогенного действия вируса. В контрольной культуре 100% ЦПД наблюдался через 48 часов после заражения, тогда как в культуре с циклофероном – через 72. Инфекционность вирусного потомства снижалась в большей степени при использовании циклоферона (табл. 1).

Таблица 1

Влияние циклоферона и  $\alpha_2$ -интерферона (реальдирона) на репродукцию вируса простого герпеса в культуре клеток Vero

Препарат	Инфекционность вирусного потомства, lg ЭИД <sub>50</sub>
Контроль	7,2 ± 0,22
Циклоферон, 50 мкг/мл	4,7 ± 0,36
Реальдирон, 150 ед. /мл	5,7 ± 0,28

В ходе исследований выявлено, что циклоферон задерживает репликативный цикл вируса герпеса на стадии формирования ДНК-содержащих капсидов в ядрах клеток, тогда как воздействие  $\alpha_2$ -интерферона проявлялось на более поздних стадиях вирусного морфогенеза, препятствуя формированию наружной липопротеидной оболочки вирионов вируса. Следовательно, циклоферон обладает вирусингибирующим действием, проявляющимся на стадии синтеза и/или инкапсидации вирусной ДНК. Это и послужило основанием для включения циклоферона в программы клинических исследований его эффективности у больных с герпетической болезнью.

Под наблюдением находилось 510 больных рецидивирующим генитальным герпесом в возрасте от 20 до 45 лет, с жалобами на периодические высыпания в области половых органов с частотой более 5 раз в год. Обследование пациентов проводилось в течение 48 часов, после появления первых высыпаний. Средний возраст составлял 28,6 ± 0,8 лет. Среди обследованных было 198 мужчин и 312 женщин. Количество больных в группах составило по 170 человек, рандомизация осуществлялась при помощи метода «конвертов». В 1-ю группу были включены пациенты, получавшие ацикловир; во 2-й группе наблюдались пациенты, пролеченные циклофероном, а больные 3-й группы находились на комбинированной терапии (ацикловир и циклоферон). Рецидивы заболевания отмечались от 5,8 ± 1,1 до 6,5 ± 0,8 раз в год, а средняя продолжительность ремиссии до лечения не превышала 36,5 ± 7,2 дней.

К моменту начала лечения у наблюдаемых больных обострение заболевания подтверждено типичной клинической симптоматикой. У половины больных при обострении генитального герпеса наблюдались умеренные симптомы интоксикации с субфебрильной температурой. Наблюдалась общая слабость, озноб, недомогание, чувство разбитости, головная боль и раздражительность. Пациенты жаловались на зуд, болезненность и жжение в местах высыпаний, миалгию и невралгию по ходу седалищного нерва. Регистрировались единичные и/или сгруппированные везикулезные и эрозивно-язвенные высыпания, возникавшие на эритематозно-отечной коже и слизистых оболочках половых органов, часть из них была покрыта корочками (табл. 2).

Таблица 2

Частота встречаемости (в%) местных проявлений заболевания у наблюдаемых больных

Клинические проявления	1-я группа	2-я группа	3 группа
Эритематозное пятно	85,8 ± 9,6	81,2 ± 9,6	84,7 ± 9,8
Отек вокруг пятна	96,4 ± 9,6	94,7 ± 6,8	96,4 ± 15,5
Пузырьки на коже и слизистой	100	100	100
Язвочки на коже и слизистой	88,8 ± 9,6	88,8 ± 10,6	86,0 ± 8,2
Корочки на на коже и слизистой	25,0 ± 9,6	24,7 ± 7,3	24,7 ± 7,3
Трещины в области слизистой или кожи	27,6 ± 9,6	20,0 ± 6,6	20,0 ± 14,5
Зуд/жжение в области поражения	40,5 ± 9,6	35,7 ± 8,1	34,1 ± 7,0

Высыпания отмечались на слизистых оболочках половых органов. У женщин с локализацией на больших и малых половых губах, в промежности, на внутренней поверхности бедер, реже на слизистой оболочке влагалища, клиторе и анусе. У мужчин – на внутренней листке крайней плоти, на коже мошонки, теле полового члена и кожных покровах лобковой области. Из анамнеза заболевания больных известно, что везикулярные элементы сохранялись во время предыдущих обострений в среднем до 6–8 дней, а полная эпителизация наступала через 11–21 день (табл. 3).

Таблица 3

Локализация герпетических высыпаний у наблюдаемых больных

Пол	Локализация процесса	Частота встречаемости признака	
		Абсолютное число (n = 510)	В%
Мужчины (n = 198)	Головка полового члена	114	57,6
	Крайняя плоть	91	46,0
	Тело полового члена	24	12,1
	Кожные покровы лобковой области	12	6,0
Женщины (n = 312)	Малые половые губы	112	35,9
	Большие половые губы	99	31,7
	Промежность	134	42,9
	Область клитора	9	2,9
	Область преддверия влагалища	21	6,7

Диагноз верифицирован методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуноферментного анализа (ИФА). Из отделяемого урогенитального тракта или очага на месте высыпаний в 76,1% случаев был идентифицирован вирус простого герпеса (ВПГ) 2 типа, в 23,9% ВПГ 1 типа, а в 11,9% случаев и ВПГ 2 типа, и ВПГ 1 типа, то есть преобладала репликация ВПГ 2 типа (p ≤ 0,05). Из 510 пациентов принявших участие в исследовании, полностью прошли запланированный курс лечения 497, то есть 2,5% больных выбыли.

Таблица 4

## Длительность клинических проявлений генитального герпеса

Симптомы	Продолжительность симптомов (в днях) у больных, получавших:		
	Ацикловир (n = 165)	Циклоферон (n = 166)	Ацикловир+ Циклоферон (n = 166)
Местные субъективные проявления	3,8 ± 0,81	4,1 ± 0,93	4,0 ± 1,12
Интоксикация	1,0 ± 0,64	0,8 ± 1,8	1,0 ± 0,42
Везикулярная стадия	1,6 ± 0,97	1,8 ± 0,9	1,8 ± 0,76
Эрозивная стадия	2,1 ± 0,53	2,2 ± 0,9	2,4 ± 0,67
Стадия эпителизации (образование корочек)	2,4 ± 0,82	2,6 ± 0,87	2,2 ± 0,38
Продолжительность рецидива	6,4 ± 0,8	6,6 ± 0,66	6,5 ± 0,51

Таблица 5

## Эффективность терапии больных генитальным герпесом

Признак эффективности	Отсутствие обострения заболевания в течение 6 месяцев, у получавших:		
	ацикловир (n = 165)	Циклоферон (n = 166)	ацикловир+ циклоферон (n = 166)
PCR (-)	14 (8,5%)	66 (39,8%) *	78 (46,9) *
PCR (+/-)	17 (10,3%)	53 (31,9%) *	44 (26,5%) *
PCR (+)	134 (87,2%)	46 (27,7%) *	44 (26,5%) *
6 мес наблюдения			
Клиническая эффективность	36 (21,8%)	119 (71,6%) *	121 (72,9%) *

П р и м е ч а н и е . \* ( $p \leq 0,05$ ) в сравниваемых показателях

Из них 5 лечились ацикловиром, 4 человека получали циклоферон, а 4 больных получали циклоферон + ацикловир. Причиной убытия 7 обследуемых (4 – лечились ацикловиром, 2 – циклофероном и 1 – двумя препаратами) был отказ от дальнейшего обследования по ряду причин бытового характера, в том числе из-за нарушения режима наблюдения.

Таким образом, эффективность лечения оценивалась у 165 человек 1-й группы, 166 человек 2-й группы и 166 человек 3-й группы. Проводимая во время рецидива терапия противовирусными или иммуномодулирующими препаратами, позволила сократить длительность симптомов интоксикации и субъективных проявлений герпеса до двух дней. Срок эпителизации и заживления герпетических элементов составлял  $6,5 \pm 0,51$  дней при использовании комбинированной схемы лечения и  $6,4 \pm 0,8$  дня при использовании стандартной схемы – ацикловиром. Частота вновь возникающих рецидивов у больных зависела от вида проводимого лечения. Ацикловир не оказывал влияния на частоту их возникновения, ремиссия после окончания лечения продолжалась в среднем 1,7 месяца. После лечения больных с включением циклоферона период ремиссии сохранялся на протяжении 6 месяцев последующего наблюдения у 71,6% больных, а после лечения комбинированной схемой лечения ацикловиром и циклофероном – у 72,9% больных. Тяжесть последующих рецидивов уменьшалась, длительность клинических проявлений сокращалась в два

раза, укорачивались сроки разрешения рецидивов. Их продолжительность также снижалась, по сравнению с длительностью до лечения, более чем в 1,5 раза: с  $13,4 \pm 0,8$  до  $7,8 \pm 0,48$  дней,  $p < 0,05$  (табл. 4, 5).

Через 6 месяцев наблюдения (табл. 5) за больными рецидивирующим генитальным герпесом реактивация вирусного процесса произошла у 87,2% больных, пролеченных ацикловиром, у 27,7% больных, получавших циклоферон и у 26,5% больных, получавших ацикловир и циклоферон.

Следовательно, циклоферон – более эффективное средство, в сравнении с ацикловиром, для купирования обострения рецидивирующего генитального герпеса и профилактики будущих рецидивов. У больных, пролеченных циклофероном, отмечалось более значимое увеличение показателей клеточного иммунитета, в сравнении с пациентами, получавшими ацикловир (по уровню CD3+, CD4+ лимфоцитам и по приросту естественных киллеров) (рис. 1). Так, прирост на 13,1 и 9,1% CD4+лимфоцитов наблюдался у больных, получавших циклоферон, тогда как у пациентов, пролеченных ацикловиром, показатель повысился лишь на 6,2%. Аналогичная ситуация отмечена и по уровню прироста естественных киллеров, соответственно +14,2 и +15,9%, против +7,8%.

Оценивая эффективность циклоферона и возможные исходы заболевания, нами взята в качестве критерия вероятность наступления клинической ре-

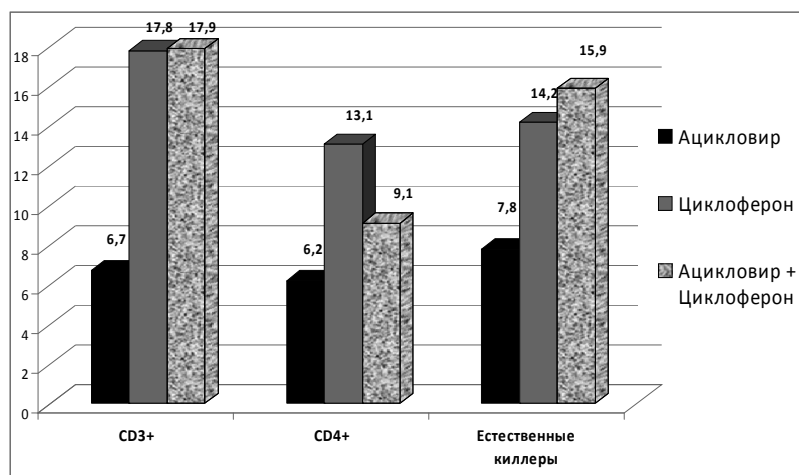


Рис. 1. Прирост показателей клеточного иммунитета у больных, в зависимости от схемы лечения

Таблица 6  
Риск исходов терапии больных герпесом

Наблюдаемые группы больных	Возможность наступления клинической ремиссии ( $R_1$ ) и риск ее отсутствия ( $R_2$ )	Относительная вероятность наступления клинической ремиссии (RR)
Группа больных,х, получавших ацикловир	0.218/0.782	0.28
Группа больных, получавших, циклоферон	0.717/0.283	2.53
Группа больных,получавших ацикловир+циклоферон	0.729/0.271	2.69

миссии ( $R_1$ ) и риск ее отсутствия ( $R_2$ ), также проведена оценка относительного риска (RR), представляющего соотношение абсолютных рисков различных исходов у больных наблюдаемых групп [23]. Важно отметить, что при величине  $RR > 1$  вероятность наступления клинической ремиссии выше.

Исход заболевания (табл. 6), с выходом в клиническую ремиссию у пациентов, пролеченных циклофероном выше и сопоставим с комбинированной терапией пациентов, получавших ацикловир [ $R_1 = 0.717$ ,  $RR = 2.53$ ,  $R_2 = 0.729$ ,  $RR = 2.69$ ].

Иммунокомпетентные клетки обеспечивают реализацию иммунного ответа. Содержание в крови мононуклеаров отражает состояние активации иммунной системы, поскольку мононуклеарные клетки (лимфоциты) выполняют эффекторные и регуляторные функции, а гранулоциты, свидетельствуя о наличии острого процесса, уничтожают чужеродный антиген, формируя очаг воспаления. Соотношение абсолютного числа мононуклеарных клеток к гранулоци-

Таблица 7  
Динамика индекса стимуляции по М.П. Бакулину в зависимости от эффективности проводимой терапии

Схемы терапии	Течение заболевания	Индекс стимуляции	Суммарный индекс стимуляции
Циклоферон Комбинированная терапия	А) без обострения	25,0 33,3	29,2
Циклоферон Комбинированная терапия	Б) с обострением	25,8 10,5	15,3

там, оцениваемое по клеточным элементам периферической крови пациентов, отражает динамику воспалительного (инфекционного) процесса [13,16].

В связи с этим, была изучена картина периферической крови больных, проведена оценка соотношения мононуклеаров к гранулоцитам, а в качестве дополнительного теста оценки эффективности иммунокорректирующей терапии, рассчитан индекс стимуляции (по М.П. Бакулину) [13,26].

В группе больных с благоприятным течением заболевания соотношение мононуклеаров к гранулоцитам практически не отличалось от уровня здоровых лиц (колебания от 0,3 до 0,5), а в группах больных с обострением инфекции это соотношение было снижено в 1,4–1,6 раза, указывая на продолжающийся инфекционно-воспалительный процесс. Это подтверждено и при сравнительной оценке иммунокорректирующей терапии (индекс стимуляции по М.П. Бакулину). У не имевших обострения пациентов, индекс стимуляции составил 29,2%, а у больных с обострением инфекционного процесса – 15,3% (табл. 7). У пациентов, без обострения заболевания, получавших циклоферон, индекс стимуляции составил 25%, а у больных, пролеченных ацикловиром+циклофероном –

<sup>1</sup> Серпик В.Г. Теоретические основы биостатистики при проведении фармакоэкономических исследований. -/Фармакоэкономика. – 2009. – №2. – С.9–15.

33,3%, против 25,8% и 10,5%, у больных на фоне комбинированной терапии с обострением инфекционного процесса.

В целом препараты хорошо переносились и давали минимальные побочные эффекты. Нежелательные реакции на фоне лечения противовирусными препаратами зафиксированы у 2 пациентов, получавших ацикловир (1,2%), 2 человек принимавших циклоферон (1,2%) и 2 больных, лечившихся ацикловиром и циклофероном (1,2%). Наиболее часто встречались обострения сопутствующей соматической патологии, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта. Побочных эффектов со стороны показателей клинического и биохимического анализа крови зарегистрировано не было.

В настоящее время целью терапии генитального герпеса является предотвращение рецидивов заболевания. Ацикловир сокращает длительность симптомов интоксикации, уменьшая местные воспалительные проявления, но прекращение репликации вируса герпеса при этом кратковременно. Совершенствование терапии (применение циклоферона, циклоферона+ацикловира) имеет очевидные преимущества перед использованием только ацикловира, поскольку подавление репликации вируса наблюдалось в 72,3% и 73,5% случаев, соответственно, при использовании циклоферона и ацикловира+циклоферона. Следовательно, циклоферон является эффективным средством, которое можно использовать не только с целью купирования клинических проявлений, но и с целью профилактики рецидивов.

В связи с тем, что полученные результаты, указывают примерно на равную эффективность терапии, нами предпринят расчет стоимости лечения и проведен анализ соотношения стоимости и эффективности терапии [28].

Таблица 8

Анализ «затраты-эффективность» при применении схем комбинированной терапии герпетической инфекции генитальной локализации

Показатели	Схемы терапии	
	Ацикловир+ Циклоферон	Циклоферон
Стоимость терапии	1305 руб.	519 руб.
Клиническая эффективность (PCR отриц. в течение 6 месяцев после окончания терапии)	46,7%	40,0%
СЕА – соотношение затраты – эффективность	27,95	12,98

Более приемлемой, с экономической точки зрения, является та схема (в данном исследовании – это схема циклоферон, таблетки и циклоферон, линимент), которая характеризуется меньшими затратами на единицу эффективности [28]. Циклоферон не уступает по фармакотерапевтической эффективности комбинированной терапии, и должен быть препара-

том выбора в лечении генитального герпеса, как частного случая герпетической болезни, поскольку соотношение «затраты-эффективность» составляет 27.95 у пациентов, получавших терапию циклофероном с ацикловиром и 12.98 у больных, получавших терапию циклофероном, составив 1: 2, 15.

Нами также изучена терапевтическая эффективность 5% линимента циклоферона (лЦКФ) при лечении герпетических поражений кожи и слизистых оболочек. Под наблюдением были больные герпетической инфекцией в возрасте от 18 до 60 лет, обследовано 120 человек, больных герпесом и 20 здоровых доноров.

Дополнительно, к базисной терапии, 5% линимент циклоферона назначался больным (1-я группа) в остром периоде (аппликации по 10 минут) 3 раза в день. Длительность курса 10 дней. Больные 2-й группы (группа клинического сравнения) получали местно 5% крем виroleкс, 3 раза в день 10 дней подряд дополнительно к базовой терапии. В 3-ю группу вошли пациенты, которые находились только на базисной терапии (БТ, клинический контроль) – финлепсин, поливитамины, нестероидные противовоспалительные средства (при выраженной экссудативной реакции), симптоматические средства.

70% больных герпетической инфекцией были в возрасте до 40 лет, остальные от 41 до 55 лет, женщин 80%, мужчин 20%. 75% больных страдали герпесом от 1 года до 3 лет, 25% – 4–5 лет. Частота рецидивов у 60% больных составила 2–4 в год, у 40% до 6 рецидивов в год. Локализация везикулезной сыпи: у 75% – красная кайма губ (включая и слизистую внутренней поверхности нижней губы) и кожа близлежащих областей лица, кожа щек; у 25% пациентов – кожа шеи, пальцев рук. Нередко, пузырьковым высыпаниям предшествовали субъективные ощущения в месте будущих высыпаний, такие как болезненность, зуд, жжение, т. н. симптомы – предвестники, которые появляются за 20–36 часов до появления сыпи. У 50% пациентов отмечались продромальные явления в виде субфебрильной температуры, недомогания, слабости, головной боли. Увеличение регионарных лимфатических узлов, отек и гиперемия тканей, отмечались у 50% больных с поражением красной каймы губ и в 30% при локализации герпеса на коже других областей.

Заболевание начиналось остро, через 1–2 дня присоединялись жгучие боли по ходу чувствительных нервов, боли усиливались при движении, охлаждении, прикосновении к коже. Вскоре на коже груди, по ходу межреберных нервов (поражение межпозвоночных узлов грудного отдела) возникали отечные гиперемизированные пятна, на фоне которых появлялись типичные герпетические высыпания: сгруппированные везикулы, наполненные серозным содержимым.

При местном использовании 5% крема виroleкс, 5% линимента циклоферона отмечена хорошая переносимость препаратов. Оценка эффективности местной терапии проводилась по срокам везикуляции, продолжительности субъективных симптомов (боли, зуда, жжения), отека и гиперемии кожи и слизистых,

интоксикации, длительности рецидива и ремиссии. Клиническая эффективность местного применения линимента циклоферона и виroleкса сопоставима (табл. 9), а субъективные симптомы (боль, зуд, жжение), признаки воспаления (отек, гиперемия) были короче на фоне лечения циклофероном, по сравнению с больными, получавшими виroleкс и достоверно короче, чем в у пациентов, лечившихся препара-

ми базового ряда. Эффект линимента циклоферона связан с его противовоспалительным действием. Интоксикация была более выражена при локализации герпетической сыпи на лице. Назначение линимента циклоферона способствовало укорочению симптомов интоксикации и сроков наступления рецидива заболевания, а продолжительность ремиссии стала более длительной ( $p < 0,05$ ).

Таблица 9

## Результаты местной терапии простого герпеса

Показатели	Продолжительность симптомов (в днях) с учетом вида терапии		
	Виroleкс (n = 30)	5% линимент циклоферона (n = 70)	Базисная терапия (n = 40)
Время везикуляции	2,5 ± 0,7	2,4 ± 0,6*	5,1 ± 0,9*
Боли, зуд, жжение	2,0 ± 0,4	1,5 ± 0,3	2,4 ± 0,5
Отек, гиперемия	1,4 ± 0,2	1,0 ± 0,1*	1,7 ± 0,3*
Продолжительность интоксикации	1,8 ± 0,3	2,0 ± 0,25*	2,9 ± 0,3*
Длительность рецидива	5,2 ± 0,3	5,3 ± 0,3*	9,8 ± 0,4*
Продолжительность ремиссии	95,0 ± 5,2	92,0 ± 4,8*	59,5 ± 4,0*

Примечание. Обозначения: \* -  $p < 0,05$  при сравнении эффективности терапии больных ЛЦКФ и препаратами базовой терапии

Анализ эффективности местного применения 5% линимента циклоферона показал, что время везикуляции сократилось у 88% больных, что на 65% больше, данного показателя при лечении препаратами базового ряда. Эпителизация элементов сыпи произошла быстрее у 84% больных пролеченных линиментом циклоферона (на 30% больше, чем на фоне препаратов базового ряда). Уменьшение/ис-

чезновение общеинтоксикационного синдрома наблюдалось в 2 раза чаще при лечении линиментом циклоферона, чем при использовании базовой терапии. После терапии линиментом, число пациентов было в 5 раз больше, у которых продолжительность ремиссии увеличилась (в 2–2,5 раза и более), чем при лечении базовыми препаратами (76% и 15% соответственно).

Таблица 10

## Клиническая эффективность 5% линимента циклоферона при лечении опоясывающего герпеса

Показатели	Вид терапии		P
	ЛЦКФ (n = 45)	БТ (n = 25)	
Лихорадочный период (дни)	4,6 ± 0,3	6,0 ± 0,4	< 0,01
Общеинфекционный синдром (дни)	9,4 ± 1,2	16,0 ± 2,1	< 0,01
Длительность везикуляции (дни)	9,5 ± 1,0	14,1 ± 1,5	< 0,05
Длительность эпителизации (дни)	13,1 ± 0,9	16,4 ± 1,2	< 0,05
Осложнения в виде эрозий, мокнутий (%)	13,2	26,4	< 0,05
Наличие боли более 3-х недель (в%)	46,6	53,3	< 0,05
Боли при выписке (%)	19,8	26,4	> 0,05
Развитие ПЗН (%)	13,2	19,8	< 0,05

Примечание. Обозначения: ЛЦКФ- 5% линимент циклоферона; БТ – базисная терапия;  $p < 0,05$  ЛЦКФ и препаратами БТ.

Нами использован 5% линимент циклоферона и при лечении опоясывающего герпеса. Большинство больных начинали лечение спустя 48–72 часа от момента появления характерной везикулезной сыпи на коже, у многих больных отмечалось появление новых элементов сыпи на фоне терапии. Везикулы были наполнены серозным содержимым, через 7–9 дней пузырьки лопались и формировались темного цвета корочки, которые отпадали через 10–13 дней. Критерия-

ми эффективности терапии были: а) уменьшение времени везикуляции, б) уменьшение времени эпителизации, в) уменьшение/исчезновение синдрома интоксикации, г) уменьшение частоты осложнений.

Местная терапия 5% линиментом циклоферона сопровождалась достоверным укорочением лихорадочного периода и общеинфекционного синдрома, а также более коротким периодом везикуляции и эпителизации по сравнению с базовой терапией. Реже



развивались осложнения в виде эрозий и мокнутий, что снижало вероятность присоединения вторичных микробных суперинфекций кожи (табл. 10). Такой эффект может быть обусловлен противовирусным и противовоспалительным действием препарата.

При распространенной форме с локализацией сыпи на коже груди и лица у обоих больных на фоне базовой терапии отмечалось поражение 1-й ветви тройничного нерва (и конъюнктивит), в то время как у 2 пациентов с такой же клиникой, но у пролеченных линиментом циклоферона, поражений тройничного нерва не было.

Известно, что клиника герпеса характеризуется выраженным болевым синдромом, нередко жгучими болями с развитием синдрома постзостерной невралгии (ПЗН) [1,4, 10, 11].

Анализ выраженности и частоты развития болевого синдрома показал, что при лечении больных 5% линиментом реже формировались длительные невралгии (более 3-х недель и при выписке больных), а также реже регистрировался синдром ПЗН, однако отмеченные различия в группах больных были недостоверны. Линимент циклоферона обладает противовоспалительным и, как следствие этого, умеренно выраженным анальгезирующим действием, в связи с чем, болевой синдром у больных, на фоне лечения линиментом циклоферона выражен реже и менее интенсивно.

Таким образом, использование линимента 5% циклоферона в терапии опоясывающего герпеса, с поражением кожи груди и лица, хорошо переносилось больными, сопровождалось положительной клинической динамикой и сочеталось с назначением традиционных (базисных) препаратов.

Терапия больных с проявлениями герпетической болезни представляет довольно сложную задачу для практического врача, требуя от него профессиональных навыков ведения таких больных, дифференцированного подхода в зависимости от клинической формы заболевания, а также состояния иммунной системы пациента. Важным этапом комплексного лечения таких больных является санация от сопутствующих бактериальных инфекций. Приходится констатировать, что даже комплексная терапия больных, в части случаев, к сожалению, не предотвращает рецидивов болезни и не оказывает существенного влияния на их частоту. Использование комбинаций противовирусных препаратов, имеющих различную химическую структуру и принципиально различный механизм действия, может приводить к усилению антивирусного эффекта аддитивного или синергидного характера. Активная выработка эндогенного интерферона – залог устойчивости организма к возникновению заболеваний и к быстрой локализации очага инфекции [3,6,8,12, 18,22].

Эпштейна-Барр-вирусная инфекция, впервые под названием «идиопатическое воспаление шейных желез», описана в 1885 году русским педиатром Н.Ф. Филатовым, а вот вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) впервые

обнаружили в 1964 году канадские ученые М. Epstein, В. Achong, Y. Barr в культуре лимфоцитов от больных лимфомой Беркитта. Вирус классифицирован как герпесвирус 4-го типа. Вызывает инфекционный мононуклеоз и злокачественную лимфому Беркитта, а также злокачественную носоглоточную карциному [1,4,17].

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) представляет собой синдромокомплекс, характеризующийся недомоганием, головной болью, лихорадкой, фарингитом, гиперплазией фарингеальных лимфатических узлов, полилимфаденопатией, атипичным лимфоцитозом, транзиторным гепатитом [1,17].

В возникновении инфекционного мононуклеоза принимают участие различные герпетические вирусы. У иммунокомпетентных и иммуносупрессивных больных возникает мононуклеоз, индуцированный цитомегаловирусом (ЦМВ), клиническая картина которого характеризуется лихорадкой, увеличением печени с повышением в крови активности трансаминаз, периферическим лимфоцитозом с появлением атипичных мононуклеаров. ЦМВ-мононуклеоз может протекать как моноинфекция, так и возникать на фоне обострения ЭБВ-инфекции (ЭБВИ) и/или инфекции, вызванной ВГЧ IV типа, вызывающего злокачественные лимфомы, синдром хронической усталости. Наиболее характерные проявления для данной этиологии – лихорадка и лимфаденопатия. В роли этиологического агента в возникновении инфекционного мононуклеоза также играют вирус простого герпеса (ВПГ) 1 типа, аденовирусы, токсоплазма и другие инфекционные агенты. При формировании проявлений инфекционного мононуклеоза, в результате первичного инфицирования, соответствующая клиническая картина может наблюдаться и в результате эндогенной реактивации ЭБВИ. Полиэтиологичность заболевания следует объяснить тем, что симптоматика инфекционного мононуклеоза, по сути, представляет неспецифическую клинически манифестную реакцию ретикулоэндотелиальной системы на инфекционный процесс, развивающейся при взаимодействии макроорганизма с различными патогенами [1, 4,10,29].

При ЭБВИ синтезируется ряд антигенов. Антигены вируса, синтезирующиеся в процессе его репродукции, имеют различные сроки появления. Ранний мембранный антиген (ЕА) выявляется до синтеза вирусной ДНК, поздний мембранный антиген – после начала синтеза ДНК вируса. Синтез вирусного капсидного антигена (VCA), являющегося структурным компонентом вирусного капсида, осуществляется после репликации вирусной ДНК. Выявление антител к ранним антигенам (к VCA и ЕА) при отсутствии антител к поздним антигенам свидетельствуют об острой фазе инфекции. Обнаружение антител к поздним антигенам (ядерному и позднему мембранному) при отсутствии антител к ранним антигенам свидетельствуют о давности инфицирования. Существует возможность установления времени инфицирования и при других инфекциях. Выявление специфических

IgM при отсутствии IgG или на фоне низкоавидных (н/а) IgG свидетельствует о первичном инфицировании, тогда как появление IgM и/или IgA на фоне высокоавидных IgG, является показателем реактивации уже имеющейся эндогенной инфекции. Снижение секреции иммуноглобулинов, а также уменьшение активности натуральных киллеров (CD16+) *in vitro*, способствуя длительному сохранению вирусной репродукции без перехода в латенцию [4.11].

Под нашим наблюдением находились дети в возрасте до 15 лет, из них в возрасте до 1 года – 1 ребенок, в возрасте 1–3 лет – 19 детей, 4–7 лет – 16 и старше 7 лет – 4 детей. Среди клинических симптомов заболевания у 100% больных встречались интоксикация в виде слабости, снижения аппетита, недомогания, вялости или раздражительности; полилимфаденопатия; изменения в носоглотке (заложенность носа, храпящее дыхание), изменения в ротоглотке (гиперемия зева, «зернистость» задней стенки глотки, налеты на миндалинах); увеличение печени. Увеличение селезенки было диагностировано у 57% больных. В 47% случаев заболевание сопровождалось наличием пятнисто-папулезной сыпи (что можно объяснить назначением антибактериальной терапии на амбулаторных этапах лечения или нарушением режима питания больного ребенка). В общем анализе крови типичные для данного заболевания изменения в виде умеренного лейкоцитоза до  $15\text{--}22 \cdot 10^9/\text{л}$  со значительным преобладанием лимфоцитов, имели место в подавляющем большинстве случаев. Наличие атипичных мононуклеаров выявлено только у 36% находившихся под наблюдением детей.

При цитомегаловирусной инфекции, инфекции, вызванной вирусом простого герпеса (1 и 2 типа), токсоплазмозе первичную инфекцию определяли по наличию специфических IgM и/или IgG, реактивацию инфекции при наличии IgM на фоне IgG. Случаев реактивации токсоплазмоза выявлено не было. При Эпштейна-Барр вирусной инфекции первичный процесс определяли при выявлении IgM анти VCA и/или IgG анти EA и/или н/а IgG анти VCA, реактивацию при наличии тех же серологических маркеров на фоне в/а IgG анти VCA и IgG анти NA. Хламидийная инфекция расценивалась как первичная на тех же основаниях, что и цитомегаловирусная инфекция, а реактивация определялась в случае выявления IgA на фоне в/а IgG. Дети, включенные в основную группу, в возрасте от 1 года 2 мес до 14 лет (средний возраст больных составил  $6 \pm 1,3$  лет), в комплексной терапии получали циклоферон. Дети до 4-х лет в виде внутримышечных инъекций из расчета 10 мг/кг массы на введение, 1 раз в сутки, дети старше 4-х лет получали таблетированную форму препарата. Кроме того, с момента поступления в стационар и до окончания ангинозного периода, налеты на миндалинах обрабатывались 5% линиментом циклоферона 2–3 раза в сутки. Группа сравнения, в которую вошли 22 ребенка, получала общепринятую терапию без назначения циклоферона.

В наблюдаемой группе детей лишь у 35% была диагностирована моноинфекция. У 32,5% детей клиника мононуклеоза вызвана одновременно двумя инфекционными процессами, находящимися в активной фазе. Первичная ЭБВИ в сочетании с первичной ЦМВИ диагностирована у 12,5% больных. У 5% больных установлена первичная ЭБВИ, в сочетании с первичной инфекцией, вызванной ВПГ 1 типа. У 3% больных, на фоне первичной ЭБВИ, имелась реактивация ЦМВИ и у 5% пациентов отмечалась сочетанная реактивация ЭБВИ и ЦМВИ. Лишь у одного пациента имело место сочетание острой хламидийной и первичной ВПГ 2 типа инфекции. У 10% обследованных выявлено сочетание 3-х этиологических агентов в активной фазе соответствующего инфекционного процесса. У 8% больных отмечалась острая ЦМВИ и острый токсоплазмоз на фоне реактивации ЭБВИ и у одного ребенка инфекционный мононуклеоз протекал на фоне первичных ЦМВИ, ВПГ 2 инфекции и реактивации ЭБВИ. В 7,5% случаев отмечена активная фаза сразу четырех инфекций, в роли этиологических факторов одновременно выступили ЭБВ, ЦМВ, токсоплазма и ВПГ 1 типа, причем все возбудители инфицировали организм первично. Кроме этого, зарегистрированы первичная ЭБВ, ЦМВ и токсоплазменная инфекции, на фоне реактивации хламидийной инфекции. Наконец, в 3% случаев имелась реактивация ЭБВИ и ЦМВИ в сочетании с острыми инфекциями вызванными ВПГ 1 типа и токсоплазмой.

Назначение циклоферона способствовало существенному снижению иммуноглобулинов класса М ( $p < 0,01$ ) и менее выраженному классу А. Эти показатели через месяц после лечения у больных, получавших циклоферон, приходили к нормальным значениям, тогда у детей, группы сравнения на этих же сроках, несколько превышали норму. Следует предположить, что выраженное снижение иммуноглобулинов свидетельствует о более быстром прекращении процесса активной вирусемии (снижается инициация образования специфических IgM и IgA характерных для острой фазы процесса или обострения, сопровождающихся активной репликацией вируса) под влиянием терапии циклофероном, в отличие от общепринятой терапии.

Циклоферон приводит к повышению уровня цитотоксических Т-клеток, активно участвующих в патогенезе вирусных инфекций, разрушая инфицированные вирусом клеточные структуры. При инфекционном мононуклеозе, под воздействием циклоферона, идет более интенсивная деструкция инфицированных клеток за счет увеличения CD8+лимфоцитов, с последующей инактивацией вируса в межклеточном пространстве специфическими антителами. В результате реализуется более быстрое прекращение активной репликации вируса и, соответственно прекращение вирусемии.

У больных группы сравнения содержание низкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов (через 1 месяц от начала лечения) было значитель-

но ниже нормы, в то время как при циклоферонотерапии оставалось в пределах нормальных или близких к ним значений, указывая на то, что назначение циклоферона препятствует агрегации и осаждению иммунных комплексов на клеточных структурах.

Необходимо отметить, что у больных, не получавших циклоферон (группа сравнения), возникла необходимость в антибиотикотерапии для купирования ангинозного процесса у 61,5% больных, тогда как пациентам основной группы антибиотики назначались 12,5% детей ( $p < 0,01$ ). В процессе лечения не было выявлено побочных действий циклоферона среди наблюдавшихся пациентов.

Проведенные исследования позволили сформировать положение, что в формировании клинической картины инфекционного мононуклеоза у детей, в большинстве случаев, принимает участие ассоциация герпетических вирусов при активном участии оппортунистических микроорганизмов (преимущественно EBV и CMV). Клинические признаки заболевания развиваются, как при первичном инфицировании, так и в результате реактивации уже имеющейся инфекции. Метод ИФА является эффективным в диагностике заболевания при условии комплексного определения серологических маркеров оппортунистических инфекций, включая специфические IgM, IgG (с определением их авидности) и IgA, у детей в остром периоде заболевания и позволяет установить этиологически значимый микроорганизм. Циклоферон при лечении инфекционного мононуклеоза у детей обеспечивает активацию иммунитета, нормализует низкомолекулярные иммунные комплексы, способствуя более быстрому прекращению активной репликации вируса, позволяет сократить назначение антибактериальных химиопрепаратов, а, значит минимизировать побочные действия, свойственны этим препаратам.

М.Н. Папуашвили изучена эффективность альтернативной схемы комбинированной терапии герпесвирусных инфекций, по сравнению с традиционной терапией ацикловиром и/или фамвиром для ВИЧ-инфицированных пациентов. В программе клинических исследований участвовали лица, инфицированные ВИЧ-1 и вирусом простого герпеса (ВПГ) – 1 и/или ВПГ-2. Показано, что лейкоинтерферон потенцирует антигерпетическую эффективность циклоферона. Применение лейкоинтерферона в сочетании с циклофероном для терапии инфекции, вызванной ВПГ-1 и ВПГ-2 у ВИЧ-инфицированных пациентов, позволяет достигнуть более длительной ремиссии.. Комбинированная терапия наиболее эффективна на клинических стадиях В1 и В2 ВИЧ-инфекции. Изучена также безопасность и эффективность циклоферона у 62 больных, страдающих папилломавирусной инфекцией генитальной области, вызванной вирусом папилломы человека 6 /11 типов и 60 больных с герпесвирусной инфекцией гениталий, вызванной вирусом простого герпеса 1 или 2 типов. В зависимости от лечения пациенты в группах были распределены на основную подгруппу (лечение циклофероном) и подгруппу сравнения (без лечения цик-

лофероном). Всем пациентам проводили базовую терапию: при клинических формах папилломавирусной инфекции гениталий – удаление кондилом солкодермом, солковагином или диатермокоагуляцией в соответствии с инструкциями по применению; при герпесвирусной инфекции гениталий – ацикловиром. Циклоферон, при папилломавирусной инфекции гениталий, вызванной вирусом папилломы человека 6 или 11 типов и вирусом простого герпеса 1 или 2 типов, после удаления кондилом на фоне специфической противогерпетической терапии ацикловиром проявлял вирусэлиминирующий и противорецидивный эффекты, выраженность которых зависела от варианта течения инфекции [21,26].

При папилломавирусной инфекции гениталий циклоферон, в сочетании с удалением кондилом в течение 1 года после начала лечения, предупреждал манифестацию инфекции в 91,7% случаев, развитие рецидивов у 60,0% пациентов с впервые выявленным кондиломатозом (20% – в группе сравнения) и у 40% – с рецидивирующим кондиломатозом (при отсутствии эффективности деструктивного лечения). После лечения больных, с впервые выявленной и рецидивирующей формами папилломавирусной инфекции циклофероном, частота рецидивов была в 2 и 2,1 раза меньше, а продолжительность межрецидивного периода – в 3,2 и 3,5 раза больше относительно соответствующих показателей пациентов группы сравнения.

Под наблюдением Н.В. Шперлинг [26] находились 80 женщин в возрасте от 17 до 56 лет с папилломавирусной инфекцией половых органов.

Анализ результатов проведенного лечения позволял считать более выраженным терапевтический эффект комплексной терапии, проведенной по схеме циклоферон + генферон + деструкция кондилом, по сравнению с вариантом циклоферон + деструкция кондилом. По данным ПЦР через 40 сут после начала лечения элиминация ВПЧ из пораженных тканей произошла у 35 (87,5%) пациенток 2-й группы и у 30 (75%) 1-й группы. Восстановление морфофункционального состояния эпителия, в местах поражения, зарегистрировано у 83,8% пациенток 2-й группы и у 66,6% 1-й группы.

Таким образом, для оптимизации терапии женщин с генитальной папилломавирусной инфекцией, вызванной ВПЧ типа 6/11, целесообразно проведение комплексной терапии, включающей одновременное применение циклоферона и генферона на фоне местной деструктивной терапии кондилом.

**З а к л ю ч е н и е .** Эффективность лечения герпетической болезни обуславливает комплексный характер ее проведения. Целью терапии является предотвращение рецидивов заболевания. При стандартной терапии ацикловиром сокращается длительность симптомов интоксикации и уменьшаются местные воспалительные проявления, но прекращение репликации вируса кратковременно.

Совершенствование терапии (применение циклоферона, циклоферон+ацикловир) имеет очевидные

преимущества перед использованием только ацикловира, поскольку отмечено подавление репликации вируса в 72,3% и 73,5% случаев, соответственно, при использовании циклоферона и ацикловира и циклоферона. Более приемлема, с экономической точки зрения, является та схема (в данном исследовании – это циклоферон, таблетки и циклоферон, линимент), которая характеризуется меньшими затратами на единицу эффективности. Циклоферон не уступает по фармакотерапевтической эффективности комбинированной терапии, и должен быть препаратом выбора в лечении генитального герпеса, как частного случая герпетической болезни, поскольку соотношение «затраты-эффективность» составило 1: 2, 15. Исход заболевания, с выходом в клиническую ремиссию у пациентов, пролеченных циклофероном выше, и сопоставим с исходом при комбинированной терапии, в сравнении с возможностью ее наступления у пациентов, получавших ацикловир. Следовательно, циклоферон является эффективным средством, которое можно использовать не только с целью купирования клинических проявлений, но и с целью профилактики рецидивов. Анализ эффективности местного применения 5% линимента циклоферона показал, что эпителизация элементов сыпи происходила быстрее у 84% больных пролеченных линиментом циклоферона (на 30% больше, чем на фоне препаратов базового ряда), а уменьшение/исчезновение общеинтоксикационного синдрома наблюдалось в 2 раза чаще при лечении линиментом циклоферона, чем при использовании базовой терапии. После терапии линиментом ремиссия отмечена в 76% случаев, а при лечении базовыми препаратами лишь у 15% пациентов.

При Эпштейна-Барр вирусной инфекции циклоферон повышает уровень цитотоксических Т-клеток, разрушающих инфицированные вирусом клеточные структуры. Следует предположить, что при инфекционном мононуклеозе, в результате назначения циклоферона, идет более интенсивная деструкция инфицированных клеток за счет увеличения CD8+лимфоцитов, с последующей инактивацией вируса в межклеточном пространстве специфическими антителами. В результате прекращается активная репликация вируса и, соответственно вирусемия. После лечения больных, с впервые выявленной и рецидивирующей формами папилломавирусной инфекции циклофероном, частота рецидивов была в 2 и 2,1 раза меньше, а продолжительность межрецидивного периода – в 3,2 и 3,5 раза больше относительно соответствующих показателей у пациентов группы сравнения.

Таким образом, циклоферон является препаратом выбора в терапии различных клинических проявлений герпетической болезни, хорошо сочетается с противовирусными препаратами, обеспечивая наступление ремиссии и снижение частоты рецидивов, увеличивая межрецидивный период.

#### Список литературы

1. Баринский И.Ф. Герпесвирусные инфекции-иммунодефицитные заболевания XXI века //Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций.–М., 2004.– С. 5–7.
2. Галегов Г.А., Андропова В.Л., Леонтьева Н.А. Этиотропная лекарственная терапия вирусных инфекций //Вопросы вирусологии.–2004.–№ 3.– С. 35–39.
3. Гладыко О.В. Оптимизация терапии рецидивирующего генитального герпеса // Автореф. дисс. ...к. м. н.–СПб.–2003.–22с.
4. Герпетическая инфекция //Инфекционные болезни и эпидемиология / В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико.–М.: ГЭОТАР-Медиа.–2007.– С. 398–403.
5. Зверев В.В., Киселев О.И., Стукова М.А., Руденко В.И., Киселев В.И. Лекарственные препараты против герпесвирусных инфекций. – Санкт-Петербург. – 2002.
6. Ершов Ф.И., Оспельникова Т. П. Современный арсенал антигерпетических лекарственных средств //Инфекции и антибактериальная терапия.–2001.–№ 4.–С. 100–104.
7. Ершов Ф.И. Герпес // Антивирусные препараты. Справочник.–М., 2006. – С. 248–268.
8. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств).– М., ГЭОТАР-Медиа.– 2005.
9. Исаков В.А., Сельков В.А., Моштова Л.К. Современная терапия герпесвирусных инфекций. Руководство для врачей.–Санкт-Петербург. – 2004.
10. Исаков В.А., Рыбалкин С.Б. Герпес вирусная инфекция /Ф.И. Ершов, М.Г. Романцов Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях.– М., 2007.– С. 164–214.
11. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей.– Санкт-Петербург.– 2006.
12. Использование циклоферона в комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний половой системы у мужчин: Методическое пособие для врачей. /Под ред. проф. И.И. Долгушина, д. м. н. О.Р. Зиганшина.– Челябинск, 2004.– 40 с.
13. Караулов А.В. Клиническая иммунология.–М., 1999.– С. 398–405.
14. Круглова А.И., Николаева Н.П., Нюхалова Ю.В. Полиморфизм ДНК вируса простого герпеса типов 1 и 2 из лабораторных штаммов и клинического материала от пациентов с генитальным герпесом //Вопросы вирусологии.–2004.–№ 1.–С. 23–27.
15. Кузнецова Ю.Н., Герасимова Н.М. Сравнительная эффективность противорецидивной терапии женщин, больных генитальным герпесом, с применением тилорона и ацикловира //Герпес. Приложение к «Российскому журналу кожных и венерических болезней».–2010.–№ 1.–С. 10–14.
16. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Клиническая характеристика отдельных показателей иммунограммы //Иммунная недостаточность. М.,–2003.–С. 230–294.
17. Малый В.П. Общие принципы лечения герпесвирусных инфекций //Герпесвирусная инфекция.–М., 2009.–С. 253–264.
18. Мокеева М.В. Клинико-иммунологическое обоснование применения иммуномодуляторов в комплексной этапной терапии хронического рецидивирующего генитального герпеса //Автореф. дисс. ...к. м. н.–СПб.–2003.– 18 с.
19. Новиков А.И., Долгих Т.И., Ершов А.В., Минакова Е.Ю. Фагоцитарная активность и система интерферона у пациентов с дебютом герпетической инфекции различной локализации //Герпес. Приложение к «Российскому журналу кожных и венерических болезней».– 2010.– № 1.– С. 6–9.

20. Орехов Д.С., Гетия Т.Б., Мезенцева М.В. Интерфероновый статус и цитокиновый профиль при лечении препаратом ингавирин больных простым герпесом // Герпес. Приложение к «Российскому журналу кожных и венерических болезней». – 2010. – № 1. – С. 41–44.

21. Папуашвили М.Н., Щелканов М.Ю. Эффективность комбинированной терапии герпесвирусных инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов. Вопросы вирусологии, 2004, «2 (49), с. 25–29.

22. Полонский В.О. Коррекция системы интерферона и клиническая эффективность препарата кагоцел при гриппе, других ОРВИ и генитальном герпесе // Автореф. дисс. к. м. н. – М., – 2003. – 19с.

23. Серник В.Г. Теоретические основы биостатистики при проведении фармакоэкономических исследований. – /Фармакоэкономика. – 2009. – № 2. – С. 9–15.

24. Сизова Н.В., Москвина Е.А., Бутова Н.А. Герпетические инфекции по материалам ГИБ № 30 им. С.П. Ботки-

на // Инфекционные заболевания в Санкт-Петербурге на рубеже веков. – СПб. – 2003. – С. 123–125.

25. Халдин А.А., Иванов О.Л., Львов А.Н. Дерматологический синдром герпетической болезни: классификация, терминология и терапия // Герпес. Приложение к «Российскому журналу кожных и венерических болезней». – 2010. – № 1. – С. 4–6.

26. Федотов В.П., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Очерки по иммунокоррекции в дерматовенерологии. Пособие для врачей. СПб.: ООО «Тактик-Студио». 2005. – 78 с.

27. Шперлинг Н.В., Дикке Г.Б., Башилова И.А. Оптимизация тактики ведения женщин с папилломавирусной инфекцией. Акушерство и гинекология, 2008, № 2, с. 41–43.

28. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / под ред. П.А. Воробьева. – 2000. – С. 22–28.

29. Cunningham A.L., Mikloska Z. // Herpes. – 2001. – Vol. 8. – № 1. – Р. 6–10.

#### Сведения об авторах:

Романцов Михаил Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Росздрава». Тел.: 8-812-710-82-25. Эл. Почта: RomantsovGCP@polysan.ru

Коваленко Александр Леонидович – доктор медицинских наук, ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН»» (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»»), Россия, 191119, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 112, тел.: 8 (812) 110-82-25, 112-13-79, e-mail: sales@polysan.ru, НТФФ «ПОЛИСАН» www.polysan.ru

#### Information about the authors:

Romantsov Mikhail Grigorievich – Doctor of Medicine, Professor of the department of Infectious Diseases of SEEHPT «Saint-Petersburg State Medical Academy named after I.I. Mechnikov of Roszdrav». Tel.: 8-812-710-82-25. E-mail: RomantsovGCP@polysan.ru

Kovalenko Aleksandr Leonidovith – Scientific-Technological Pharmaceutical Firm «POLYSAN», Russia, 191119, Saint-Petersburg, Ligovsky prospect, 112, tel.: 8(812)110-82-25, 112-13-79, e-mail: sales@polysan.ru, STPF «POLYSAN» www.polysan.ru



# ПОДГОТОВКА КАДРОВ PERSONNEL TRAINING

УДК 614.23:616.89

© Т.Б. Гребенюк, М.Г. Романцов, Т.В. Сологуб,  
Г.Г. Даниленкова, 2010  
© T.B. Grebenyuk, M.G. Romantsov, T.V. Sologub,  
G.G. Danilenkova 2010

## ОСНОВЫ КОНСТРУКТИВНОЙ ПЕДАГОГИКИ В ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ

**Т.Б. Гребенюк<sup>2</sup>, М.Г. Романцов<sup>1</sup>, Т.В. Сологуб<sup>1</sup>, Г.Г. Даниленкова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия*

<sup>2</sup>*Российский государственный университет им. И. Канта, г. Калининград, Россия*

*Гребенюк Т.Б.<sup>2</sup>, Романцов М.Г.<sup>1</sup>, Сологуб Т.В.<sup>1</sup>, Даниленкова Г.Г.<sup>2</sup> Основы конструктивной педагогики в образовательном процессе медицинских вузов // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С. 169–173.*

<sup>1</sup>Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. Тел. (812) 543-96-09, факс: (812) 740-15-24, E-mail: mechnik@gmail.com

<sup>2</sup>Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный университет им. И. Канта», 236041, Россия, г. Калининград, ул. Александра Невского, д. 14.

**Р е з ю м е :** В статье описаны задачи, требующие решения при включении в образовательный процесс рекомендаций Болонской декларации при обучении будущих специалистов. С позиций конструктивной педагогики предлагается интенсифицировать обучение, используя элементы оптимизации учебного процесса на основе современных педагогических технологий, способствующих повышению качества подготовки специалистов. Предлагается разноуровневая оценка знаний студентов, отличающаяся от используемой традиционной формы. Уделено внимание и проблемному обучению, сочетающему индуктивный и дедуктивный методы, обеспечивающему активизацию познавательной деятельности студентов.

**К л ю ч е в ы е с л о в а :** Болонская декларация; проблемное обучение; конструктивная педагогика; интенсификация и оптимизация обучения.

*Grebenyuk T.B.<sup>2</sup>, Romantsov M.G.<sup>1</sup>, Sologub T.V.<sup>1</sup>, Danilenkova G.G.<sup>2</sup> Principles of constructive pedagogics in educational process of higher medical schools // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P.*

<sup>1</sup>Saint-Petersburg state medical academy named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia, 195067, Saint-Petersburg, Piskariovskiy pr. 47, Tel.: 8(812)545-13-39, fax: 8(812)545-13-39. E-mail: mechnik@gmail.com

<sup>2</sup>State educational institution for higher professional training «I. Kant Russian State University», Russia, 236041, Kaliningrad, Alexander Nevsky street, 14

**S u m m a r y :** The article deals with the problems concerning introduction of Bologna declaration recommendations into educational process of the future specialists. From the stand point of constructive pedagogics, intensification of training is suggested, using elements of educational process optimization on the basis of the modern pedagogical technologies promoting improvement of specialist training. The evaluation of students' knowledge, different from the traditional one is offered depending on the level of training. Attention is given to the problem training combining inductive and deductive methods, providing activization of informative activity of students.

**K e y w o r d s :** Bologna declaration; problem training; constructive pedagogics; intensification and training optimization.

**Б**олонская декларация, принятая в 1999 году в Болонье, определила стратегию высшего образования и сформулировала основные задачи. Остановимся на некоторых из них: разработка методологии модульного построения образовательных программ высшего профессионального образования; содействие в высшем образовании межВУЗовскому сотрудничеству, совместным программам обучения, проведении научных исследований. Сформировать образовательные стандарты высшего профессионального образования, используя «зачетные единицы» (накопление кредитов), обеспечивающих измерение и сравнение результатов обучения, способствующие качественной оценке учебной работы, стимулирующие познавательную деятельность студентов, повышая качество подготовки будущих специалистов [11].

С целью обеспечения непрерывного контроля работы учащихся по качеству усвоения материала, преподаватель должен: разделить учебный материал на структурно-логические модули (блоки), определив нормативные баллы (правила их начисления) на все задания и задачи дисциплины. Составить рейтинговый регламент, с учетом рейтинга, на основе которого будет производиться оценивание знаний. Общая оценка представляет собой сумму рейтинговых оценок за отдельные модули. В качестве модулей предмета/дисциплины целесообразно выделить самостоятельный цикл работы, индивидуальные домашние работы, с целью закрепления теоретических знаний. По завершении модуля проводится контроль знаний (в виде тестирования, контрольной работы, контрольных задач, устного опроса, написания отчета и собеседования и т. д.), а для коррекции процесса обучения, в процессе текущего контроля, целесообразно вести учет и анализ ошибок, указывающих на пробелы в знаниях [2, 3, 4, 5].

С целью организации учета знаний разрабатываются технологические карты, их структура включает три блока. Первый – работа на лекциях, которые должны быть открытыми, проблемными, а знания, получаемые в ходе лекций, подлежат промежуточному контролю. Второй блок включает разнообразные виды работ, соответствующие темам дисциплины, призванные закрепить знания, полученные в ходе изучения предмета, дисциплины, раздела. Третий блок – это дополнительные занятия, введение их в технологические карты ставит цель расширить свободу обучающихся в оценивании своих учебных достижений. Задания должны носить интегральный характер и охватывать все темы предмета/дисциплины. Балльно-рейтинговая оценка знаний включает многообразный контроль (посещаемость, аудиторную и внеаудиторную работу, выполнение дополнительных заданий и контрольных тестов), а также критерии оценки выполненной работы, сроки выполнения, выраженные в баллах. Для преподавателя эта система позволяет рационально планировать учебный процесс по дисциплине, контролировать ход усвоения изучаемого материала своевременно вносить коррек-

тивы в организацию учебного процесса по результатам текущего рейтингового контроля, оценивать выполнение каждого учебного поручения, объективно определять оценку по предмету, позволяя рассматривать контроль как неотъемлемую часть образовательного процесса [8, 11, 12].

Конструктивная педагогика представляет собой направление, обеспечивающее интенсификацию процесса обучения, с применением активных методов и средств, а также педагогическое творчество в общении с учащимися. Интенсификация педагогического процесса раскрывается в 8 условных блоках: Первый блок, общая конечная цель достигается через постановку мелких, промежуточных целей на различных участках обучения. Промежуточные цели должны стимулировать обучаемых, вызывая и поддерживая у них желание их достичь. Второй блок включает использование различных мотивировок интенсивной деятельности обучающихся (применение стимулов, поощрений для достижения удовлетворенности, проявления тех или иных способностей). Третий блок обеспечивает оптимальность интенсификации обучения. Увеличивать нагрузку необходимо в зависимости от уровня подготовки и с учетом состава аудитории, устанавливая пороговые значения обучения с тем, чтобы при обеспечении качества образовательной информации, не создавать не нужной напряженности обучающим. Четвертый блок позволяет учащимся, результативно усвоить материал, за счет компонентов 5 блока – применения активных методов обучения в учебном процессе (проблемная беседа, проблемная лекция, беседы об организации исследовательской работы, активной самостоятельной работы и т. д.). Шестой блок, включает внедрение компьютерной и информационной технологий, позволяющих активизировать учебный процесс, развивая учебно-познавательную деятельность обучающихся. Седьмой блок стимулирует учебную деятельность по самообразованию, с целью выявления и устранения пробелов в обучении. Огромное значение занимает игровое обучение, которое включено в восьмой блок. Важность его связана с максимальной приближенностью к реальной практической деятельности, возможностью принятия индивидуальных решений, развитием атмосферы соревновательности и установлением повышенного эмоционального настроя, для активизации и интенсификации процесса обучения [1, 9, 15, 16].

Рассмотрим элементы оптимизации образовательного процесса, его оптимизацию определяет культура труда, т. е. рациональная организация учебного процесса обучаемых и обучающихся. Для построения оптимального учебного процесса необходимо использовать теорию системного подхода, требующую соблюдения условий целостности при рассмотрении объекта исследования с учетом образующих ее связей отдельных компонентов, при этом необходимо помнить, что нельзя создать универсальный эталонный вариант учебного процесса для всех случаев. Оптимизация обучения основана на важнейших психологических факторах (динамичность личности, интеллект, гибкость, оригинальность мышления и дру-

гие психомоторные показатели). Важным условием выбора оптимального варианта обучения является наличие проблемно-поискового стиля мышления учащихся. Критерием оптимального обучения является успеваемость обучаемого в соответствии с реальными возможностями его развития и нормами времени на обучение. Оптимизация педагогического процесса достигается с использованием системы методов, таких как выбор цели обучения, выделение главных и второстепенных задач, анализ результатов деятельности обучаемых и преподавателей. Важной составляющей конструктивной педагогики является педагогическое творчество, процесс человеческой деятельности, создающей качественно новые материальные и духовные ценности. Деятельность преподавателя требует ежедневного умения наблюдать, анализировать, исследовать, вскрывать противоречия в учебном процессе и находить выход из них, т. е. решать непростые педагогические проблемы и задачи [1, 2, 3, 5, 6, 15].

Одним из путей совершенствования обучения, связанным с качественно новым уровнем подготовки специалистов без увеличения продолжительности и нарастания напряженности учебной деятельности, является интенсификация, которая невозможна без факторов интенсификации. К ним следует отнести – дидактические приемы обучения. Они, прослеживая ориентацию преподавателя на конкретные результаты при проведении определенного занятия, нацеливают на достижение требуемого уровня усвоения знаний, формируя конкретные навыки, позволяя обоснованно выстроить структуру и методику занятия. Требования «знать и уметь» носят сравнительно общий характер, поскольку материал можно знать так, чтобы найти его легко среди других справочных материалов в руководстве (опознающий уровень запоминания). Можно усвоить в деталях и применять материал, не обращаясь к справочным руководствам, дополняя его с учетом конкретных условий (продуктивный уровень воспроизведения изученного). Можно запомнить материал, так как он изложен в учебной и методической литературе (репродуктивный уровень). Очевидно, что для каждого из трех уровней знания требуется особая методика обучения. Одним из важнейших дидактических приемов является тщательный отбор учебного материала и перевод его на уровень концентрированных, свернутых категорий. Этот прием учитывает генерализацию учебного материала – черту перспективного обучения. Специфическим приемом является использование комплексов учебного материала, когда изучение новых сведений сопровождается освоением содержания и закреплением особенностей нового материала. Нельзя забывать и о традиционных методах обучения, характеризующихся комплексностью занятий, сочетая лекционное изложение материала, с элементами семинарского и практического занятия, предполагая поэтапный контроль обучения на каждом занятии для своевременной коррекции учебного процесса. Активизация деятельности обучаемых достигается путем введения

проблемных и игровых ситуаций, создания условий для индивидуализации обучения, проведение специальных занятий по выработке навыков и формированию автоматизма. Методики, отражающие особенности деятельности в условиях интенсификации включают отказ от конспектирования и обеспечение учащихся справочным материалом, при этом у учащихся появляется возможность обдумать сообщаемое преподавателем, сделать заметки на розданном материале. Условия для интенсификации обучения создаются, когда занятия по одному предмету (дисциплине) проводятся в течение одного дня или нескольких дней (циклы) без чередования с другими дисциплинами. Знание преподавателем психологических особенностей обучаемых, принципов комплектования группы, с учетом индивидуальности обучаемых необходимо для выбора эффективных методов преподавания, которые должны сопровождаться психофизиологическим обеспечением учебного процесса. Это психорегулирующие тренировки, дозированные физические нагрузки, употребление тонизирующих витаминных напитков, функциональная музыка на занятиях и в перерывах между ними, программа отдыха в конце учебного дня для снятия напряжения от интенсивной умственной работы. Таким образом, интенсификация обучения не меняет своей сути, а лишь является совместной деятельностью преподавателя и обучающегося. К особенностям интенсивного обучения относится переход от преподавания частностей к преподаванию закономерностей, из которых эти частности вытекают; сохранение действующих сроков подготовки специалистов и существующей учебной нагрузки; исключение психической перегрузки и неблагоприятных последствий для здоровья обучающихся [2, 7, 10, 12].

Усвоение знаний – важнейший вопрос. Учебная информация, которую должен усвоить обучаемый в процессе интенсивного обучения, включает факты, явления, процессы, закономерности, методы действия и т. д. По каждому из этих компонентов информации могут быть сформулированы самые различные цели усвоения (табл. 1).

Таблица 1  
Виды учебной информации и цели ее усвоения

Вид учебной информации	Цели усвоения
Факт, явление	Зафиксировать в памяти. Объяснить. Использовать на практике.
Процесс	Запомнить характер протекания Объяснить. Предсказать. Создать условия для прекращения.
Закон, закономерность	Зафиксировать в памяти и воспроизвести формулировки. Привести примеры проявления.
Метод	Знать название, сущность. Уметь применять в типовых ситуациях, переносить в нетиповую ситуацию. Создать самостоятельно.



Таблица 1 (продолжение)  
Виды учебной информации и цели ее усвоения

Вид учебной информации	Цели усвоения
Понятие	Помнить определение. Уметь выделять существенные необходимые и достаточные признаки. Уметь подводить объект под изучаемое понятие. Уметь самостоятельно давать определение.

Такое многообразие возможностей использования усвоенной информации позволяет преподавателю ставить четкую цель в каждой конкретной учебной ситуации, однако реальное положение дел оставляет желать лучшего. Многие преподаватели ВУЗов, называя тему той или иной лекции или семинара, затрудняются определить их цели. В настоящее время выделяют характеристики качества усвоения учащимися изученного материала (информации). К их числу относятся: уровень усвоения, степень автоматизации приобретаемых знаний. Учебный элемент может быть усвоен на одном из следующих уровней: 1-й – знакомство, 2-й – воспроизведение; 3-й уровень умений и навыков; 4-й – уровень творчества [14, 16].

Проблемой называется ситуация, в которой существует и выявляется противоречие (вначале у обучаемого удивление, затем интерес к факту противоречия, потребность найти выход для снятия противоречия), такое положение приводит к активизации познавательной деятельности. Под проблемным обучением необходимо понимать взаимодействие преподавателя с обучаемым. В ходе представления нового учебного материала, противоречие создает студенту проблемную ситуацию. Выход из нее и является решением познавательной задачи. К условиям, для возникновения проблемной ситуации, можно отнести ориентацию на познавательные возможности учащихся. Проблемная задача должна быть субъективно-проблемной и посильной для решения. Обучаемому необходимо показать значимость решения проблемы для него. Решая противоречие, выделяем этапы: возникновение проблемной ситуации; осознание и принятие студентом проблемы; выдвижение гипотез о возможных путях снятия проблемы, обеспечивая переход к исследовательскому методу, активизирующего учащихся к познавательной деятельности. С увеличением проблемности решаемых задач увеличивается и время, необходимое для их решения. В этом случае между преподавателем и обучаемым может возникнуть противоречие. Снятие этого противоречия может осуществляться отказом от проблемности, сохранением проблемности, увеличением выделенного на конкретную познавательную задачу времени, сокращением второстепенного материала или переносом его на самостоятельную проработку. Проблемное обучение – одна из активных форм учебного процесса в высшей школе. У него есть особеннос-

ти, о которых необходимо помнить: создание условий, обеспечивающих решение проблемы; решение проблемы на основе использования соответствующих научных методов. Проблемные задания должны быть направлены на использование знаний не только по данному предмету, но и по смежным дисциплинам, а в некоторых случаях дополнительных занятий, проводимых сверх программы. Процесс проблемного обучения предполагает сочетание индуктивного и дедуктивного методов организации мыслительной работы с глубоким проникновением в суть обсуждаемой проблемы и установлением определенных следствий в процессе обучения [2, 3, 4].

Для уяснения перспектив конструктивной педагогики важно указать на наличие связей проблемного обучения с интегрированным обучением, которое является подсистемой общего обучения, в которой учебный процесс состоит из группы взаимосвязанных, целенаправленных комплексов, различных видов обучения, обладающих учебным, научным, профессиональным единством. Смысл интегрированного обучения заключается в достижении максимальной оптимизации при подготовке специалистов высшей квалификации с учетом прогнозируемого развития науки и практики в соответствующей области деятельности. Научно-исследовательская работа является видом проблемного обучения. В процессе научной работы выявляются склонности обучающихся к целенаправленной деятельности, формируется система навыков для творческого поиска [8, 12].

Главное в методе интенсивного преподавания не «скорополительное натаскивание» обучающего в области содержания каких-то курсов, а сообщение ему доходчиво материала по изучаемому предмету, который способствовал бы самостоятельному расширению знаний. Важным компонентом в использовании интенсивного метода является гибкость и возможная перестройка изложения учебного материала. Эффект интенсивного обучения при использовании тех или иных методов зависит от разнообразных компонентов, составляющих учебный процесс: средств, форм, приемов, способов обучения. Методической задачей является поиск правильных путей применения тех или иных интенсивных средств и форм обучения. Одним из показателей рациональности применяемых интенсивных методов обучения является интерес к предмету изучения, особенно к самостоятельной деятельности в области этого предмета. В классической дидактике понятие «метод обучения» трактуется неоднозначно. Его задачи и границы применения определяются содержанием учебного материала, его спецификой, возрастными и индивидуальными особенностями, средствами и приемами обучения – это нельзя не учитывать в высшей школе [12, 13, 16].

#### Список литературы

1. Волюнкин В.И. Педагогика в схемах и таблицах / В.И. Волюнкин. – Ростов/Дон., 2008. – 283 с.
2. Гребенюк О.С. Теория обучения / О.С. Гребенюк, Т.Б. Гребенюк. – М., 2003. – С. 95–190.

3. Гребенюк О.С. Формирование учебной деятельности / О.С. Гребенюк, Т.Б. Гребенюк // Основы педагогики индивидуальности. – Калининград., 2000. – С. 368–423.
4. Загрекова Л.В. Дидактика / Л.В. Загрекова, В.В. Николаева. – М., 2007. – 383 с.
5. Змеев С.И. Технология обучения взрослых. Андрогогика как наука об обучении взрослых / С.И. Змеев. – М., 2007. – С. 31–65.
6. Исаев И.Ф. Профессионально-педагогическая культура преподавателя / И.Ф. Исаев. – М., 2002. – 125 с.
7. Колесникова И.А. Основы андрогогики / И.А. Колесникова. – М., 2003. – С. 108–129.
8. Новые педагогические и информационные технологии в системе образования / Под ред. Е.С. Полат. – М., 2005. – С. 3–17.
9. Основы дидактики в профессиональной деятельности преподавателя медицинского ВУЗа / Под ред. М.Г. Романцова. – СПб., 2010. – 72 с.
10. Панов В.И. Психодидактика образовательных систем / В.И. Панов. – СПб., 2007. – С. 17–31.
11. Петрова Л.И. Роль Болонской декларации в организации образовательного процесса в ВУЗе / Л.И. Петрова, Л.Н. Кутергина // Методическое обеспечение Болонского процесса в ВУЗе (педагогический аспект). – Ростов/Дон., 2008. – С. 7–17.
12. Попков В. А Содержательные проблемы дидактики высшей школы / В.А. Попков, А.В. Коржуев // Дидактика высшей школы. – М., 2004. – С. 46–139.
13. Романцов М.Г. Педагогические технологии в медицине / М.Г. Романцов, Т.В. Сологуб. – М., 2007. – 111 с.
14. Романцов М.Г. Основы педагогической грамотности преподавателя медицинского ВУЗа / М.Г. Романцов, Т.В. Сологуб. – СПб., 2009. – 69 с.
15. Трайнев И.В. Конструктивная педагогика / И.В. Трайнев. – М., 2004. – С. 5–28.
16. Трайнев В.А. Интенсивные педагогические игровые технологии в гуманитарном образовании / В.А. Трайнев, И.В. Трайнев. – М., 2006. – С. 9–24.

#### Сведения об авторах:

Романцов Михаил Григорьевич – доктор медицинских наук, кандидат педагогических наук, профессор кафедры инфекционных болезней Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. Тел. раб.: 8 (812) 710-82-25, e-mail: RomantsovGCP@polysan.ru; mr@nextmail.ru

Гребенюк Т.Б. – доктор педагогических наук, профессор, заведующая кафедрой педагогики и психологии Российского государственного университета им. И. Канта.

Сологуб Тамара Васильевна – доктор медицинских наук, профессор заведующая кафедрой инфекционных болезней Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. Тел. раб.: 8 (812) 274-97-54, e-mail: tomarasologub@rambler.ru

Даниленкова Г.Г. – кандидат педагогических наук, доцент кафедры педагогики и психологии Российского государственного университета им. И. Канта.

#### Information about the authors:

Romantsov Michail Grigorievich Doctor of Medicine, Candidate of Pedagogical Sciences, Professor of the department of Infectious Diseases of I.I.Mechnikov St.-Petersburg State Medical Academy. St.-Petersburg, Piskarevsky prospect, 47, 195067; ph. 8-812-717-27-07; St.-Petersburg, 196244, Vitebsk prospect, 33, bd. 2, apt. 89; Tel.: 8-812-379-39-46. An E-mail-mr@nextmail.ru

Sologub Tamara Vasilievna, Doctor of Medicine, Professor, Honored Doctor of Russia, head of the department of Infectious Diseases of I.I.Mechnikov St.-Petersburg State Medical Academy of Roszdrav, tel./fax: 8-812-717-27-07, e-mail: tomarasologub@rambler.ru.

Grebenyuk T.B. – Doctor of Pedagogical Sciences, Professor, head of the department of Pedagogics and Psychology of I.Kant Russian State University.

Danilenkova G. G – Candidate of Pedagogical Sciences, Assistant-Professor of the department of Pedagogics and Psychology of I.Kant Russian State University.



# РЕЦЕНЗИИ REVIEWS

## РЕЦЕНЗИЯ НА МОНОГРАФИИ А.П. ЩЕРБО «ГРИГОРИЙ ВИТАЛЬЕВИЧ ХЛОПИН. ЛИСТАЯ СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ» (СПб.: Изд. ООО «АСпринт», 2006) и «ЗАХАРИЙ ГРИГОРЬЕВИЧ ФРЕНКЕЛЬ. ЖИЗНЬ ДЛИННОЮ В ВЕК» (СПб.: Издательство СПбМАПО, 2009)

Внимание врачей-гигиенистов, как и широкой медицинской общественности, несомненно, привлекли две монографии заслуженного работника ВШ РФ, члена-корреспондента РАМН, профессора А.П. Щербо, вышедшие одна за другой в 2006 и 2009 гг. и посвященные знаменательным в истории медицины датам: столетию кафедры медицинской экологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования и 140-летию со дня рождения академика З.Г. Френкеля. Монографии – большой, многолетний труд, результат тщательного анализа и обобщения архивных материалов, большого количества свидетельств, касающихся жизни и творчества выдающихся отечественных гигиенистов, общественных деятелей: Г.В. Хлопина и З.Г. Френкеля.

Не случайно внимание автора привлекают имена этих двух выдающихся ученых и общественных деятелей русской медицины, учеников и последователей А.П. Доброславина и Ф.Ф. Эрисмана. Близость дат их рождения говорит не только о том, что Г.В. Хлопин и З.Г. Френкель – сверстники, но и то, что они представители одной и той же эпохи, формировавшиеся, трудившиеся в одних и тех же исторических условиях. Автор прекрасно понимает исторический смысл этого совпадения и талантливо демонстрирует нам, читателям, как идет формирование двух крупных ученых, как складывается их мировоззрение на фоне эпохи, воистину богатой историческими событиями, социальными потрясениями, незаурядными политическими и общественными деятелями. Читая эти книги, остро ощущаешь дух эпохи, дух того сложного времени.

Биографии двух представителей гигиенической науки, Г.В. Хлопина и З.Г. Френкеля, имеют общие черты. Жизнь обоих, как справедливо отмечает А.П.

Щербо, состоит из двух половин: детство, юность, гимназические и университетские годы, первые шаги на профессиональном поприще, первый опыт общественной деятельности и не менее насыщенная жизнь в советское время. Труд А.П. Щербо, безусловно, интересен не только для специалистов-медиков, но является источником знаний и для всех, кому интересна и важна история России. Ярко, детально и последовательно автор анализирует историю общественного движения в России, пытается воссоздать обстановку, в которой росли, воспитывались и формировались Г.В. Хлопин и З.Г. Френкель как ученые и общественные деятели. Конец XIX столетия, гимназические и университетские годы ученых совпадают с ростом народных волеизъявлений в обществе, убийством царя-освободителя Александра II. Автор подробно описывает общественное настроение того времени, характеры тех, кто активно влиял на мировоззрение будущих ученых. Г.В. Хлопин и З.Г. Френкель – приверженцы социал-демократических идей. Для воссоздания обстановки того времени автор обращается к историческим событиям и их активным участникам (группа Д.Н. Благоева). Поражает энциклопедичность знаний автора об этом времени и объем использованных документов, в том числе архивных. Интересны и весьма познавательны данные биографии родных Г.В. Хлопина и З.Г. Френкеля, которые касаются также лиц из их ближайшего окружения. Автор приводит малоизвестные данные о роли сестры З.Г. Френкеля в судьбе М.А. Шолохова, о влиянии на мировоззрение юного Г.В. Хлопина писателя Н.Г. Короленко.

Глубиной и знанием исторических событий, общественных деятелей того времени отличаются разде-

лы, посвященные университетским годам ученых. А.П. Щербо удается воспроизвести яркие портреты выдающихся исследователей, мыслителей и педагогов, преподававших в 80–90-е годы XIX века в стенах Санкт-Петербургского и Московского университетов. Это портреты физика А.Г. Столетова, зоолога и антрополога А.П. Богданова, выдающихся ученых К.А. Тимирязева, И.М. Сеченова, Д.И. Менделеева, А.М. Бутлерова, В.В. Докучаева. Лекции этих поистине колоссов слушали и Г.В. Хлопин и З.Г. Френкель. Раздел содержит данные уникальных документов, ранее не опубликованные фотографии, выдержки из воспоминаний родных и друзей, писем Г.В. Хлопина и З.Г. Френкеля. Уникальны и очень интересны материалы, касающиеся семьи И.М. Сеченова. Раздел хорошо документирован и иллюстрирован редкими фотографиями. Ценно то, что автор воспроизводит не только характер отношений в университетской среде того времени, но и обстановку, как в университете, так и в обществе.

Несомненный интерес представляют воспоминания самого Г.В. Хлопина, представленные в книге «Из воспоминаний студента восьмидесятых годов», где так ярко описана эпоха, политические настроения, группировки молодежи, идейные и политические традиции того времени. Этот очерк дает возможность читателям приобщиться к проблемам студенчества тех лет, из первых уст (Г.В. Хлопина) познакомиться с целой плеядой педагогов, ученых и общественных деятелей. Блестяще дана характеристика Д.И. Менделеева и А.М. Бутлерова, И.М. Сеченова и Т.Н. Грановского как ораторов, П.Н. Дурново – директора Департамента полиции – и многих других.

В книгах А.П. Щербо представлены биографии целой плеяды выдающихся отечественных гигиенистов, внесших неоценимый вклад в развитие гигиенической науки, стоявших у истоков создания санитарной организации в России, принимавших активное участие в общественной жизни того времени. Формирование Г.В. Хлопина и З.Г. Френкеля как профессионалов проходило под влиянием многих выдающихся ученых, что, очевидно, и определило универсальный характер их деятельности. По мнению Е.Я. Белицкой, научные школы Г.В. Хлопина и З.Г. Френкеля возникли «на стыке двух первых гигиенических школ» А.П. Доброславина и Ф.Ф. Эрисмана. Однако, «эти гигиенические звезды первой величины были окружены созвездием своих учеников и подражателей». Именно Ф.Ф. Эрисман сыграл важную роль в становлении Г.В. Хлопина и З.Г. Френкеля как гигиенистов. О Ф.Ф. Эрисмане написана не одна работа, тем не менее, материалы этого раздела, представленные в работе А.П. Щербо, поражают своей достоверностью и широтой обобщения, неразрывной связью с эпохой. Автор приводит свидетельства современников ученого, по-новому представляет воистину трагический для Ф.Ф. Эрисмана период его жизни – разрыв с Россией, вынужденную эмиграцию. При этом автор вновь обращается к первоисточникам, приводит работу Г.В. Хло-

пина «Ф.Ф. Эрисман как ученый и профессор», где подробно анализируются все периоды профессиональной деятельности ученого в России и за рубежом. Это непосредственное общение с великими гигиенистами прошлого бесценно, замечательно, что эти документы доступны теперь широкому кругу читателей.

Работы А.П. Щербо позволяют нам проследить весь процесс становления санитарной организации в России. Автор на большом историческом материале демонстрирует, как оба великих русских гигиениста, обладая исключительно широким научным кругозором, возглавляя ведущие гигиенические кафедры и школы России, теснейшим образом связывали исторические изыскания с повседневными практическими санитарными задачами. Исключительный интерес представляет в этом отношении глава 4 «Приобщение к земству, встречи и расставания» (З.Г. Френкель). Возникновение земской медицины связано с земской реформой 1864 г. Эта своеобразная форма медико-санитарного обеспечения сельского населения работала по принципу территориальной участковости. В главе автор не просто приводит отдельные факты из жизни З.Г. Френкеля в период его работы в качестве санитарного врача по Новолдожскому уезду, в Вологде и Костроме, но дает возможность представить, какой большой объем «полезной для населения работы вне бюрократических пут» выполняет земский врач, с какими социальными проблемами он сталкивается, как формируется его общественное сознание, его стремление нормализовать сеть врачебных участков, обеспечить их стационарами. Автор, как всегда, в этом разделе максимально приближает нас к сведениям первоисточника, дает характеристику ближайшему окружению ученого, демонстрирует, как возникали различные структуры санитарного дела в России от врачебно-санитарных бюро земской управы до губернского санитарного совета, как реализовывались предложения Захария Григорьевича по созданию постоянной врачебно-санитарной организации. Важны и интересны сведения о роли Г.В. Хлопина и З.Г. Френкеля в распространении и использовании санитарно-статистического метода изучения здоровья населения, являющегося основой современного санитарно-гигиенического мониторинга. Об этом свидетельствуют документы и фотографии организаторов и участников Выставки Северного края (1902 г.), где широко демонстрировались экспонаты по санитарному делу и общественной медицине, в том числе материалы З.Г. Френкеля, характеризующие не только санитарное состояние Вологодской губернии, но и качество медицинской помощи населению.

Примечательна попытка автора книг восстановить историческую справедливость «в деле упорядочения в России санитарно-врачебной организации». А.П. Щербо приводит текст резолюции Императора Николая II на докладе лейб-медика А.Б. Бертенсона (1908 г.), подчеркивает роль Г.В. Хлопина в становлении санитарной организации, подготовке ее реформы. История этого вопроса представлена с использо-

ванием большого количества официальных документов, детальным описанием этапов формирования санитарно-врачебной организации в стране, анализом материалов докладов председателя Медицинского Совета, академика Г.Е. Рейна (1910–1911 гг).

С таким же интересом читаются главы, посвященные Первой мировой войне, времени социальных потрясений 20-х годов XX столетия. А.П. Щербо, анализируя социально-общественные настроения этих лет, показывает, как чувство долга перед своей профессией, отечеством позволяет Г.В. Хлопину и З.Г. Френкелю не потерять себя, не остаться в стороне и активно участвовать во всем происходящем. Г.В. Хлопин возглавляет Противогазовую лабораторию, открывая новую страницу в своей деятельности и активно занимаясь оборонными исследованиями. З.Г. Френкель уходит на фронт младшим врачом дивизионного лазарета. Этот раздел, так же как и все другие, базируется на подлинных документах, включая письма, докладные записки, уникальные фотоматериалы тех лет. Глава 6 «На переломе эпох. Революция» (З.Г. Френкель) поражает объемом сведений, архивных документов, проработанных автором. Удивляет, с какой достоверностью и явным интересом освещаются политические платформы многочисленных партий того времени и взгляды их представителей. Заслуживает внимания и уважения позиция и самого автора книг по поводу политического устройства России, честная и бескомпромиссная.

Столь же бескомпромиссно оценивается автором профессиональный и жизненный путь Г.В. Хлопина и З.Г. Френкеля в послереволюционной России: семья, любимая работа, общественные институты, репрессии 30–40-х годов XX столетия и снова работа. И во всем – приметы времени. Читая, постоянно ощущаешь дух эпохи, видишь многочисленных соратников и учеников великих гигиенистов.

Исторически достоверно, тщательно и глубоко написаны главы этих книг. Не просто детально и с большой любовью проработаны отдельные периоды научной и педагогической деятельности великих гигиенистов, столь же тщательно выведены портреты и характеры лиц, с которыми встретились и прошли по жизни Г.В. Хлопин и З.Г. Френкель. Это касается как научной, педагогической и общественной деятельности ученых, так и характеристики их друзей, родных, обстановки в семье.

Воистину, на фоне биографий ученых Г.В. Хлопина и З.Г. Френкеля, автор излагает нам историю не только становления врачебно-санитарного дела в России, но и историю страны от предреволюционной России конца XIX столетия до второй половины XX, подробно описывая обстановку в период Первой мировой войны, революции, «большого террора», Великой Отечественной войны.

Г.В. Хлопин и З.Г. Френкель предстают перед нами не только как выдающиеся ученые, педагоги и общественные деятели России, но и как замечательные, заботливые и любящие родители, верные и преданные спутники жизни, люди большой судьбы и большой стойкости. Оба прошли через большие жизненные испытания, были репрессированы, познали трудности войны, З.Г. Френкель пережил тяжелые годы блокады Ленинграда. И Г.В. Хлопин, и З.Г. Френкель во все времена оставались верны своему профессиональному долгу, семье и друзьям, отечеству. А.П. Щербо в своих книгах хотел показать нам этих замечательных ученых именно такими, и ему это удалось. Книги поражают исторической достоверностью, объемом использованных материалов, глубиной их анализа. Несомненно, это лучшие работы такого плана за последнее время.

**Профессора П.Г. Ромашов,  
Л.В. Воробьева**

# ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ ANNIVERSARIES

## К ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССОРА ЧЕРНОВОЙ ГАЛИНЫ ИВАНОВНЫ

Галина Ивановна Чернова на протяжении 30 лет плодотворно работает в стенах нашей академии. Она окончила Ленинградский санитарно-гигиенический медицинский институт в 1980 г., после чего начала свою трудовую деятельность на кафедре общей гигиены в должности старшего лаборанта, затем продолжила работу младшим научным сотрудником, ассистентом, доцентом и с 2002 г. по настоящее время является профессором кафедры общей, военной, радиационной гигиены и медицинской экологии. В 1987 г. Галина Ивановна успешно защитила кандидатскую диссертацию, а в 2002 г. – диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук, в 2005 году ей было присвоено звание профессора. Г.И. Чернова является членом Диссертационного Совета Д. 208.086.02 СПбГМА им. И.И. Мечникова, с 1998 г. по настоящее время – деканом факультета иностранных учащихся.

Галина Ивановна – высококвалифицированный специалист в области гигиены, токсикологии и медицинской экологии. Она внесла существенный личный вклад в разработку региональных основ и принципов безопасности среды обитания и здоровья населения Северо-Западного региона РФ. Большое внимание уделяет эколого-гигиеническому мониторингу состояния здоровья населения в районе размещения полигонов токсических отходов, гигиеническому нормированию химических веществ в воде водных объектов, почве, атмосферном воздухе населенных мест, гигиенической оценке условий труда работающих в различных отраслях промышленности.



Профессор Г.И. Чернова – автор более 150 научных работ, в том числе монографии «Гигиена и токсикология отходов комплексной переработки древесины», 6-ти томов уникального, единственного в России, много-томного энциклопедического издания «Вредные вещества в окружающей среде» (2003–2008), 4-х изданий книги «Гигиенические нормативы химических веществ в окружающей среде» (2005, 2006, 2007, 2008). Под ее руководством защищены 4 кандидатские диссертации.

Галина Ивановна выполняет большую педагогическую и методическую работу на лечебном и медико-профилактическом факультете, является ответственной за организацию учебной работы по курсу «Военная гигиена», автор 15-ти методических рекомендаций и пособий для врачей, более 20-ти учебно-методических пособий для студентов медицинских ВУЗов, в том числе 3-х на английском языке. Блестящий лектор, ответственный преподаватель, она щедро, искренне и профессионально делится своими знаниями со студентами и аспирантами, помогает молодому поколению кафедры в научной и педагогической деятельности.

Ответственность, целеустремленность, трудолюбие и профессиональный энтузиазм, прекрасные организаторские качества, обеспечивают ей успех в научной, учебно-методической и организационно-педагогической работе. В своей многогранной деятельности Г.И. Чернова всегда доброжелательна, внимательна, открыта для общения с молодым поколением, проявляет заинтересованность и активность в решении проблем студентов и коллег, щедро делится своими знаниями и опытом.

Профессор Г.И. Чернова является лауреатом премии им. С.А. Рубашова за досрочную защиту кандидатской диссертации (1987), награждена медалью «В память 300-летия Санкт-Петербурга» (2005), Ветеран труда (2005). За многие годы работы в академии Г.И. Чернова неизменно верна своему делу, коллегам и друзьям. Мы хорошо знаем и высоко ценим замечательные человеческие качества Галины Ивановны, ее эрудицию и профессионализм, целеустремленность, ее научную компетентность, педагогическое мастерс-

тво и организационные способности, которые по праву снискали ей заслуженный авторитет, признание и благодарность коллег, соратников и учеников.

Администрация академии, сотрудники деканата факультета иностранных учащихся и кафедры общей, военной, радиационной гигиены и медицинской экологии сердечно поздравляют Галину Ивановну с юбилеем и желают крепкого здоровья, душевной гармонии, бодрости духа, творческого вдохновения, радости, тепла и семейного благополучия.

## ВНИМАНИЮ АВТОРОВ

### TO AUTHORS' ATTENTION

В журнале «Профилактическая и клиническая медицина» (до 2010 года журнал издавался под названием «Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова») публикуются научные обзоры, статьи проблемного и научно-практического характера, отражающие достижения в медицинской науке и, прежде всего, – в разделе профилактической медицины. Журнал «Профилактическая и клиническая медицина» входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, что значительно повышает требования к содержанию и оформлению научных статей (см. <http://www.vak.ed.gov.ru>).

Журнал издается на двух языках: русском (печатное издание) и английском (электронное издание). Статьи, опубликованные в журнале, размещаются на платформе Российской научной электронной библиотеки – elibrary. Англоязычные версии статей и / или библиографические описания направляются в Scopus.

При написании и оформлении статей для печати редакция журнала просит придерживаться следующих правил.

1. В структуру статьи должны входить: Введение (Introduction), Цель исследования (The purpose of the study), Материал и методы исследования (Material and methods of the study), Результаты исследования (The results of the study), обсуждение результатов исследования (Discussion of study results), Выводы (Study findings) или Заключение (Conclusion), Список литературы (References), Реферат (Abstract), Ключевые слова (Key words), Сведения об авторах (Information about the author (s)).

В тексте статьи следует употреблять синтаксические конструкции, свойственные языку научных документов, избегать сложных грамматических конструкций. Изложение материала должно быть ясным, сжатым, без длинных введений, повторений и дублирования в тексте данных таблиц и рисунков.

В тексте статьи следует применять стандартизованную терминологию. Следует избегать употребления малораспространенных терминов или разъяснять их при первом упоминании в тексте. Необходимо соблюдать единство терминологии в пределах текста статьи. Специальные термины даются в русской транскрипции. Сокращения и условные обозначения, кроме общеупотребительных в научных текстах, применяются в исключительных случаях или дают их определения при первом употреблении. Сокращенное написание слов, названий допускается только при указании полного их написания при первом употреблении.

Единицы физических величин следует приводить в международной системе. Допускается приводить в круглых скобках рядом с величиной в системе СИ значение величины в системе единиц, использованной в исходном документе. В написании числовых значений десятичные доли отделяются от целого числа запятой, а не точкой.

Имена собственные (фамилии, наименования организаций, изделий и др.) приводят на языке первоисточника. Допускается транскрипция (транслитерация) собственных имен или перевод их на язык реферата с добавлением в скобках при первом упоминании собственного имени в оригинальном написании.

Географические названия следует приводить в соответствии с последним изданием «Атласа мира». При отсутствии данного географического названия в «Атласе мира» его приводят в той же форме, что и в исходном документе.

Текст статьи должен быть тщательно выверен: цитаты, формулы, таблицы, дозы визируются автором на полях.

2. В формулах следует четко разметить все элементы: латинские буквы выделить синим цветом, греческие – красным, русские – зеленым. Необходимо выделить надстрочные и подстрочные индексы, заглавные и строчные буквы, а также сходные по написанию буквы и цифры. Формулы, приводимые неоднократно, могут иметь порядковую нумерацию.

3. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица печатается в программе Microsoft Office Word тем же шрифтом, что и основной текст статьи, сразу после абзаца с первой ссылкой на нее. При построении таблиц использовать опцию «Вставить», а не «Нарисовать ...». Таблица снабжается заголовком, вертикальные и горизонтальные линии проводятся, но вертикальные боковые, горизонтальные в основной части таблицы и нижняя линии делаются невидимыми. В таблице ничего не выделять полужирным шрифтом или прописными буквами. Поясняющая информация к таблице ставится сразу после нее, без отдельной черты, с отступом, в виде сноски.

4. Количество графического материала должно быть минимальным (не более 5 рисунков). Рисунки должны быть оригинальными (не сканированными). Для построения графиков и диаграмм использовать **только** программу Microsoft Office Excel. Данные рисунков не должны повторять материалы таблиц. Рисунки не должны быть перегружены надписями и обозначениями. Каждый рисунок должен иметь подпись (сразу под рисунком), выполненную в Microsoft Office Word, в которой дается объяснение всех его элементов (кривых, буквенных, цифровых и других ус-



ловных обозначений). В подписях к микрофотографиям указываются увеличение объектива и окуляра, метод окраски или импрегнации. Каждый рисунок вставляется в текст как объект Microsoft Office Excel после ссылки на него.

5. Объем текста рукописи оригинальной статьи не должен превышать 8 страниц А4 формата (1 страница не более 2000 знаков), включая таблицы, схемы, рисунки и список литературы. Объем рукописи обзорной статьи не ограничен. Страницы должны быть пронумерованы в верхнем правом углу. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование статей.

6. Рукопись статьи представляется на двух языках: русском (для печатного издания) и английском (для размещения в Интернете в виде электронного издания). Рукопись статьи должна включать: полные сведения об учреждениях (организациях), в которых выполнялась работа; сведения об авторах, составителях и других лицах, участвовавших в работе над материалом; заглавие публикуемого материала; подзаголовочные данные; индекс УДК; реферат; ключевые слова; пристатейные библиографические списки; сведения о продолжении или окончании публикуемого материала; примечание; название раздела; библиографическое описание статьи.

**Сведения об учреждениях** должны включать: название (с указанием ведомственной принадлежности без аббревиатур и сокращений), полный адрес с последовательным указанием страны, почтового индекса, города, улицы (проспекта), № дома, номеров телефонов и факсов с кодами городов, адреса электронной почты.

**Сведения об авторах статьи (Information about the author (s))** – фамилия, имя, отчество **полностью** в именительном падеже, ученая степень, ученое звание, должность или профессия (для учащихся – аспирант, соискатель или студент), место работы, контактные номера телефонов, номер доступного факса, адрес электронной почты. В коллективных работах имена авторов приводят в принятой ими последовательности.

**Заглавие публикуемого материала и подзаголовочные данные** не должны содержать аббревиатур и сокращений. Заглавие публикуемого материала помещают перед текстом публикуемого материала. Подзаголовочные данные публикуемого материала включают: сведения, поясняющие заглавие публикуемого материала; сведения о типе публикуемого материала, в том числе формулировки «Научный обзор», «Экспериментальные исследования», «Клинические исследования», «Дискуссия», «Краткое научное сообщение», «Рецензия» и т. д., если они не приведены в заглавии публикуемого материала; порядковый номер части публикуемого материала. Подзаголовочные данные помещают после заглавия публикуемого материала.

**Индекс УДК (UDC)** – Универсальной десятичной классификации – приводят при статьях, отражающих

все области научно-практической деятельности. Индекс УДК можно получить у библиографа библиотеки. Индекс УДК статей (кроме передовых статей), докладов и сообщений, тезисов докладов и сообщений, кратких научных сообщений (писем в редакцию) и рецензий с собственным заглавием помещают перед сведениями об авторах. При замене заглавия рецензии библиографическим описанием рецензируемого произведения индекс УДК помещают перед библиографическим описанием. Индекс УДК материалов конференций, совещаний, съездов и т. п. помещают перед заглавием публикуемого материала.

Индекс УДК располагается отдельной строкой слева.

**Реферат (Abstract)** приводят на языке текста публикуемого материала. Аннотацию оформляют по ГОСТ 7.9–95 (ИСО 214–76). Реферат, Аннотацию на языке текста публикуемого материала помещают перед текстом публикуемого материала после заглавия и подзаголовочных данных. Структура реферата должна соответствовать структуре статьи. Реферат включает следующие аспекты содержания исходного документа: предмет, тему, цель работы; метод или методологию проведения работы; результаты работы; область применения результатов; выводы; дополнительную информацию.

*Предмет, тема, цель работы (The purpose of the study)* указываются в том случае, если они не ясны из заглавия документа.

Материал и методы исследования (*Material and methods of the study*) или методологию проведения работы целесообразно описывать в том случае, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Широко известные методы только называются. В рефератах документов, описывающих экспериментальные работы, указывают источники данных и характер их обработки.

Результаты работы (*The results of the study*) описывают предельно точно и информативно. Приводятся основные теоретические и экспериментальные результаты, фактические данные, обнаруженные взаимосвязи и закономерности. При этом отдается предпочтение новым результатам и данным долгосрочного значения, важным открытиям, выводам, которые опровергают существующие теории, а также данным, которые, по мнению автора документа, имеют практическое значение. Следует указать пределы точности и надежности данных, а также степень их обоснования. Уточняют, являются ли цифровые значения первичными или производными, результатом одного наблюдения или повторных испытаний.

Область применения результатов (*Sphere of application results*) важно указывать для патентных документов.

Выводы или Заключение (*Study findings или Conclusion*) могут сопровождаться рекомендациями, оценками, предложениями, гипотезами, описанными в исходном документе.

Дополнительная информация (*Additional information*) включает данные, не существенные для основной цели исследования, но имеющие значение вне его основной темы. Кроме того, можно указывать название организации, в которой выполнена работа, сведения об авторе исходного документа, ссылки на ранее опубликованные документы и т. п.

Текст реферата должен отличаться лаконичностью, убедительностью формулировок, отсутствием второстепенной информации. Текст реферата начинают фразой, в которой сформулирована главная тема документа. Сведения, содержащиеся в заглавии и библиографическом описании, не должны повторяться в тексте реферата. Следует избегать излишних вводных фраз (например, «автор статьи рассматривает...»). Исторические справки, если они не составляют основное содержание документа, описание ранее опубликованных работ и общеизвестные положения в реферате не приводятся. В тексте реферата следует применять значимые слова из текста исходного документа для обеспечения автоматизированного поиска.

Таблицы, формулы, чертежи, рисунки, схемы, диаграммы включаются только в случае необходимости, если они раскрывают основное содержание документа и позволяют сократить объем реферата.

Объем текста реферата определяется содержанием документа (количеством сведений, их научной ценностью и/или практическим значением), а также доступностью и языком реферируемого документа.

Рекомендуемый средний объем текста реферата – 850 печатных знаков, включая библиографическое описание статьи, название статьи, фамилии и инициалы авторов, полные сведения об учреждениях и авторах статьи.

Оформление и расположение текста реферата. Текст реферата публикуется вместе с реферируемым документом и входит в состав библиографической записи реферируемого документа.

Библиографическая запись, составной частью которой является текст реферата, включает также: заглавие реферата; библиографическое описание реферируемого документа (обязательный элемент) в соответствии с ГОСТ 7.05-2008;

**Ключевые слова (Key words)** выбирают из текста публикуемого материала и выделяют полиграфическими средствами. Ключевые слова статей (кроме передовых статей), докладов и сообщений, тезисов докладов и сообщений, кратких научных сообщений (писем в редакцию) помещают отдельной строкой непосредственно после заглавия, перед текстом публикуемого материала.

**Пристатейный библиографический список – Список литературы (References).** Не допускается использовать в заглавии пристатейного библиографического списка слово «Библиография». Библиографическое описание в пристатейных библиографических списках составляют по ГОСТ 7.05-2008 «Система стандартов по информации и издательскому делу, библиографическая ссылка. Общие требования и пра-

вила составления» (Введен в действие 01.01.09): указываются фамилии, инициалы авторов, название работы (статьи), наименование издания, место издания, издательство, год издания, номер тома и выпуска, страницы от и до (см. примеры). Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. Список литературы составляется в алфавитном порядке – сначала отечественные, затем зарубежные авторы. Библиографические записи в пристатейных библиографических списках должны быть пронумерованы. Пристатейные библиографические списки к статьям, докладам и сообщениям, кратким научным сообщениям (письмам в редакцию) и рецензиям помещают непосредственно после текста публикуемого материала.

Пристатейные библиографические списки в рецензиях допускается не приводить. При составлении списка не пользоваться опциями «Список» и «Ссылка». При несоответствии оформления списка литературы ГОСТ статья не печатается.

В англоязычной версии статьи пристатейные библиографические списки с использованием букв кирилловского алфавита должны быть написаны буквами латинского алфавита с использованием ГОСТ 16876-71 «Правила транслитерации букв кирилловского алфавита буквами латинского алфавита», ГОСТ 7.79-2000 – аутентичный текст ИСО 9-95 «Информация и документация. Транслитерация кириллических букв латинскими. Славянские и неславянские языки».

Таблица Т. ГОСТ-а 16876-71			Таблица Т. ГОСТ-а 7.79-2000		
а – а	к – k	х – kh	а – а	к – k	х – kh
б – b	л – l	ц – c	б – b	л – l	ц – c
в – v	м – m	ч – ch	в – v	м – m	ч – ch
г – g	н – n	ш – sh	г – g	н – n	ш – sh
д – d	о – o	щ – shh	д – d	о – o	щ – shh
е – e	п – p	ъ – "	е – e	п – p	ъ – "
ё – jo	р – r	ы – y	ё – jo	р – r	ы – y
ж – zh	с – s	ь – '	ж – zh	с – s	ь – '
з – z	т – t	э – eh	з – z	т – t	э – eh
и – i	у – u	ю – ju	и – i	у – u	ю – ju
й – jj	ф – f	я – ja	й – jj	ф – f	я – ja

Можно использовать конвертеры, встроенные в ГОСТ 16876-71 ([http://orwell.ru/info/tools/scon\\_02w](http://orwell.ru/info/tools/scon_02w)). В форму надо скопировать (или напечатать) текст, выбрать направление перевода и нажать кнопку «Convert» (или «Конвертировать»). Каждый конвертер справится с текстом (почти) любого размера.

**Сведения о языке текста,** с которого переведен публикуемый материал. При публикации материалов, переведенных с языков народов стран СНГ и иностранных языков, сведения о языке оригинала помещают после текста публикуемого материала справа.

**Дата поступления рукописи в редакцию (редакцию).** Дату поступления рукописи в редакцию

обозначают арабскими цифрами: по две цифры для числа, месяца и года. Дате поступления рукописи в редакцию должны предшествовать слова: «Материал поступил в редакцию... ..». Дату поступления рукописи в редакцию помещают после текста публикуемого материала.

**Сведения о продолжении или окончании публикуемого материала.** При публикации материала частями в нескольких номерах (выпусках) периодического издания в конце каждой части, кроме последней, ставят пометку «Продолжение (окончание) следует». На странице с началом каждой последующей части публикуемого материала в периодическом издании в подстрочном примечании или перед текстом ставят пометку «Продолжение (окончание)» и указывают номер(а) выпуска(ов) издания, в котором(ых) были напечатаны предыдущие части публикуемого материала.

**Примечания** по месту их расположения делятся на внутритекстовые, затекстовые и подстрочные. Внутритекстовые примечания помещают в тексте публикуемого материала, отделяя их от текста скобками. Затекстовые примечания помещают непосредственно после основного текста публикуемого материала. Подстрочные примечания помещают внизу полосы под строками текста публикуемого материала. Затекстовые и подстрочные примечания связывают с текстом, к которому они относятся, знаками сноски: арабскими цифрами или звездочками (использовать опцию вставка, ссылка, сноска). Примечания, содержащие библиографическую ссылку, оформляют по ГОСТ 7.05-2008.

**Название раздела** приводят перед материалами.

7. Библиографические ссылки в тексте статьи следует давать в квадратных скобках в соответствии с нумерацией в приставном библиографическом списке (списке литературы). Количество библиографических ссылок в оригинальной статье – 5–10; в обзорной статье количество ссылок не ограничено. Ссылки на неопубликованные работы и диссертации не допускаются.

8. Формат статьи. В начале 1-й страницы слева пишется УДК: ..., на следующей строке справа вставляется символ © и перечисляются инициалы и фамилии авторов статьи. По центру указываются: название статьи (первая буква прописная, остальные строчные, полужирным шрифтом) без сокращений; с новой строки – инициалы (прописными буквами, полужирным шрифтом) и фамилии авторов (первая буква прописная, остальные строчные, полужирным шрифтом); с новой строки – полное название учреждения, город, страна (курсивом, обычным). Пропустить 1 строку. С новой строки помещаются: фамилии и инициалы всех авторов (курсивом, обычным), название статьи ... // название журнала: Профилактическая и клиническая медицина (Preventive and clinical medicine). Далее с новой строки приводятся полные сведения об учреждениях, Реферат (Abstract) и Ключевые слова (Key words). С новой строки – полные сведения об авторах статьи (Information about the author(s)). При представлении статьи авторов, работа-

ющих в разных учреждениях, после фамилии и инициалов каждого автора в заголовке статьи и реферата (Abstract) ставится надстрочно цифра, соответствующая цифре, поставленной также надстрочно впереди наименования учреждения, в котором работает автор (см. пример). При оформлении статьи и приставных списков литературы опцию «Список» **не использовать**.

9. Набор статьи. Статья и реферат на русском и английском языках должны быть набраны на компьютере в программе Microsoft Office Word в одном файле. Рисунок шрифта – Times New Roman, размер шрифта – кегль 14, абзацный отступ стандартный – 1,25 см и делается табуляцией, а **не пробелами**, интервалы перед и после абзацев не ставятся, интервал между строками – полуторный, между словами делается 1 пробел, количество строк на странице – не более 30, поля – по 2 см с каждой стороны. Для структурных подзаголовков: Цель исследования (The purpose of the study), Материал и методы исследования (Material and methods of the study), Результаты исследования (The results of the study), Обсуждение результатов исследования (Discussion of study results), Выводы (Study findings) или Заключение (Conclusion), Список литературы (References), Реферат (Abstract), Ключевые слова (Key words), Сведения об авторах (Information about the author (s)) используется шрифт Times New Roman разряженный 4 пт.

10. Файл должен быть сохранен в формате редактора Word или RTF на лазерном диске по фамилии (без инициалов) первого автора на русском языке. Версия статьи на английском языке записывается отдельным файлом на тот же диск по фамилии первого автора на русском языке. Во избежание нераскрытия файла рекомендуется на диске сделать папку «Копия» и сохранить файл повторно. Диск и файл подписывается фамилией первого автора.

11. Экземпляр рукописи статьи на русском языке должен быть подписан всеми авторами рядом со сведениями о них, иметь на первой странице в левом верхнем углу визу научного руководителя «в печать» с указанием ученой степени и звания, должности и расшифровкой подписи, заверенную гербовой печатью учреждения. Экземпляр рукописи статьи на английском языке должен иметь подпись и расшифровку подписи переводчика, заверенную печатью организации, в которой выполнен перевод статьи (бюро переводов, высшее учебное заведение, др. организация). Автоматизированный перевод статей редакция просит не присылать.

12. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором выполнена данная работа, экспертным заключением, рецензией с заверенной подписью рецензента и гербовой печатью, а также регистрационной картой публикации, оформленной по прилагаемому образцу. Направление должно содержать рекомендацию учреждения, в котором выполнялась данная работа, фамилии и инициалы всех авторов, полное название рукописи, на-

правляемой в редакцию, указание, для какой рубрики предназначена работа, является ли работа диссертационным исследованием (докторским, кандидатским), заверение редакции в том, что материалы, представленные в данной статье, не направлены в другой журнал и не были опубликованы в другом печатном издании, дата отправления рукописи. На направлении и экспертном заключении должны быть регистрационные номера, даты и гербовые печати учреждения. В регистрационной карте следует указать фамилию, имя и отчество одного из авторов, контактный телефон (рабочий, домашний и мобильный, для иногородних – с кодом), точный почтовый адрес с индексом (для иногородних). При отсутствии этих сведений статья, требующая авторской редакции, не будет опубликована.

В редакцию материалы направляются вложенными в прозрачные папки-файлы (закрытые с 3-х сторон): 1-я папка-файл должна содержать по 1 экземпляру рукописей на русском и английском языках на бумажном носителе (распечатка текста на одной стороне листа формата А4) и компакт-диск с электронными версиями статей; 2-я папка-файл должна содержать направление, рецензию, экспертное заключение, регистрационную карту публикации, оформленный и подписанный одним из авторов или руководителем организации договор, копию квитанции или ордера об оплате публикации статьи и суммы, необходимой для пересылки журнала по почте, почтовый пластиковый пакет размером не менее 229х324 с адресом получателя (при необходимости пересылки). При направлении в редакцию нескольких статей каждая упаковывается отдельно в прозрачную папку-файл с диском и сопроводительными документами для соответствующей статьи с пометкой очередности публикации. При несоблюдении данного правила напечатана будет только первая статья, так как диск из издательства не возвращается.

Рукописи статей с сопроводительными документами (направление, экспертное заключение, регистрационная карта публикации) и рецензией принимаются лично от авторов в период с 1 сентября по 30 июня в пав. 2/4–2 этаж (вдоль забора, мимо деканата ФПК, 2-ой подъезд) по вторникам с 15 до 17 часов (справки по тел.: **8 (812) 543-59-18**, в то же время, 8-950-028-61-93) или направляются почтой. Иногородним авторам рукописи статей следует направлять заказным письмом с описью и уведомлением о вручении по адресу: 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, павильон 35, общий отдел, на имя Главного редактора журнала Академика РАМН А.В. Шаброва.

Правила для авторов рукописей статей могут быть направлены по запросу на электронный адрес журнала **jprclm@yandex. ru**. По этому же адресу следует направлять статьи, исправленные авторами после получения замечаний рецензента или редактора.

С обновленной редакцией правил можно ознакомиться на сайте журнала «Профилактическая и клиническая медицина»: [www. profclinmed. spb. ru](http://www.profclinmed.spb.ru)

**Рукописи статей, оформленные не по правилам и отправленные только по электронной почте или факсу, не рассматриваются.** Присланные рукописи обратно не возвращаются. Не допускается направление в редакцию работ, которые посланы в другие издания или напечатаны в них.

Рукописи статей при поступлении регистрируются по дате поступления в Редакцию. Рукописи, поступившие в редакцию до 1 июля текущего года, могут быть опубликованы в № 1 следующего года, до 1 октября – в № 2, до 1 января – в № 3, до 1 апреля – в № 4. С 1 июля по 31 августа прием статей лично от авторов не проводится. Объем каждого номера ограничен 50 статьями.

В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья автора.

Журнал издается на средства авторов и подписчиков. Цена за 1 символ, включая пробел, 0,25 рубля. Расчет стоимости публикации автор производит самостоятельно, определив число знаков с пробелами через опцию «Сервис» и далее «Статистика». Сумма, полученная умножением числа знаков на 0,25 рубля, указывается в договоре. Форма договора представлена на сайте. Автор заполняет 2 экземпляра договора, подписывается и направляет оба экземпляра и копию документа об оплате вместе со статьей. **Оплата с аспирантов** учредителя за публикацию рукописей в едином авторстве **не взимается** при предоставлении справки из отдела аспирантуры. Договор регистрируется в бухгалтерии и один экземпляр, подписанный Ректором академии (Главным редактором журнала) с печатью академии, выдается автору вместе с журналом.

Рассылка изданий Редакцией производится только иногородним авторам по индивидуальным заявкам (см. регистрационную карту публикации), гарантирующим оплату бандероли весом 500–550 гр. и при наличии пластикового пакета почтового, размером не менее 229х324, с адресом получателя.

Подписные индексы журнала «Профилактическая и клиническая медицина» в Объединенном каталоге подписных изданий России «Пресса России»: **полугодовой – 42363, годовой – 42364.**

Подписной индекс журнала в Российском каталоге: **15413.**

Пример оформления статьи для печати и электронной версии журнала,  
направляемой в Российскую научную электронную библиотеку ELIBRARY

УДК 613.6:677 (получить в библиотеке)

© В.М. Шмелева, В.А. Кобилянская, Н.В. Аганезова, Л.П. Папаян, 2009

© V.M. Shmeleva, V.A. Kobilyanskaya, N.V. Aganezova, L.P. Papayan, 2010

## Влияние гомоцистеина на чувствительность плазмы к активированному протеину С

В.М. Шмелева<sup>1</sup>, В.А. Кобилянская<sup>1</sup>, Н.В. Аганезова<sup>2</sup>, Л.П. Папаян<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования,  
Санкт-Петербург, Россия

Шмелева В.М.<sup>1</sup>, Кобилянская В.А.<sup>1</sup>, Аганезова Н.В.<sup>2</sup>, Папаян Л.П.<sup>1</sup> Влияние гомоцистеина на чувствительность плазмы к активированному протеину С // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1 (34). – С.

<sup>1</sup>Федеральное государственное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (ФГУ РНИИ ГТ Росздрава). Россия, 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16. Тел.: 8 (812) 274-56-50, факс: 8 (812) 717-25-50, 8 (812) 274-92-27. Электронный адрес: rniht@mail.ru или bloodscience@mail.ru

<sup>2</sup>Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (ГОУ ДПО СПб МАПО Росздрава). Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41. Тел.: 8 (812) 272-52-06, факс: 8 (812) 273-00-39. Электронный адрес: admin@maps.spb.ru

**Р е ф е р а т :** Структура реферата включает следующие подразделы (подзаголовки, выделяются курсивом): *Предмет, Тема, Цель работы. Метод или методологию проведения работы. Результаты работы.* Уровень гомоцистеина плазмы и индекс резистентности к активированному протеину определены у 28 женщин с предменструальным синдромом и в контрольной группе из 30 женщин. Выявлено снижение чувствительности плазмы к активированному протеину С при повышении уровня гомоцистеина. *Область применения результатов. Выводы. Дополнительная информация* (если есть).

**К л ю ч е в ы е с л о в а :** гомоцистеин, чувствительность плазмы, активированный протеин С.

**С в е д е н и я о б а в т о р е ( а х ) :**

Сухарев Александр Евгеньевич – доктор медицинских наук, директор Астраханского регионального общественного учреждения гуманитарных проблем «ГРАНТ. ад». Тел. раб.: 8 (391-2) 22-16-32, дом.: 8 (391-2) 23-88-15, e-mail: asukharev@mail.com **подпись**

Афанасьева Галина Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии Саратовского ГМУ. Тел. раб.: 8 (845-2) 66-97-91, дом.: 8 (845-2) 51-15-87, моб.: 8-903-384-00-97, e-mail: gafanaseva@yandex.ru **подпись**

Повторить на английском языке

Shmeleva V.M.<sup>1</sup>, Kobilyanskaya V.A.<sup>1</sup>, Aganezova N.V.<sup>2</sup>, Papayan L.P.<sup>1</sup> Influence of haemocystein on plasma sensitivity to the activated C protein // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P.

<sup>1</sup>Federal State Institution «Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Agency for Advanced Technology Medical Aid». Russia, 191024, St.-Petersburg, 2 Sovetskaya str., 16. Tel.: 8 (812) 274-56-50, fax: 8 (812) 717-25-50, 8 (812) 274-92-27. E-mail: RNIHT@mail.ru или bloodscience@mail.ru

<sup>2</sup>State Educational Establishment for Additional Professional Training «Saint-Petersburg Medical Academy for Post-Diploma Training of the Federal Agency for Public Health and Social Development of the Russian Federation». Russia, 191015, St.-Petersburg, Kirochnaya str., 41. Tel.: 8 (812) 272-52-06, fax: 8 (812) 273-00-39. E-mail: admin@maps.spb.ru

**A b s t r a c t :** *The purpose of the study. Material and methods of the study. The results of the study.* Homocysteine levels and APC resistance were studied in 28 patients with premenstrual syndrome and 30 controls. Our data indicate that increased homocysteine levels are associated with reduced anticoagulant response to activated protein C, which may contribute to prothrombotic effect of hyperhomocysteinemia.

*Sphere of application results. Study findings или Conclusion. Additional information* (если есть).

**Key words :** haemocystein, plasma sensitivity, activated C protein

**Information about the author(s) :**

Sukharev Alexander Evgenievich - doctor of medicine, head of the Astrakhan Scientific Regional Public Institution of Humanitarian Problems «GRANT», work tel.: (8-3912) 22-16-32, home tel.: (8-3912) 23-88-15, e-mail: asukharev@mail.com

Afanasyeva Galina Alexandrovna – candidate of medical sciences, assistant-professor of the Department of Pathologic Physiology of Saratov State Medical University, work tel.: (8-845-2) 66-97-91, home tel.: 8(845-2) 51-15-87, mobile phone 8-903-384-00-97, e-mail: gafanaseva@yandex.ru

Текст статьи – с абзаца, Шрифт Times New Roman, 14 пт., межстрочный интервал 1,5, выравнивание по ширине, включающий:

Введение. (краткое)

Цель исследования.

Материал и методы исследования.

Результаты исследования.

Обсуждение результатов исследования.

Заключение. и / или Выводы (1., 2., 3. и т.д. - с абзаца. Текст выводов - выравнивание по ширине, поля те же, что и для всего текста).

Список литературы. Составляется по алфавиту, сначала отечественные авторы, затем зарубежные в оригинальной транскрипции. Соблюдение правил библиографического описания и пунктуации в соответствии с ГОСТ 7.05-2008 (Введен в действие 01.01.2009 г.) **обязательно!** Текст списка – выравнивание по ширине (поля те же, что и для всего текста).

Поступила 00.00.10

*Пример оформления статьи на английском языке для электронной версии,  
направляемой в зарубежные базы данных научного цитирования*

УДК 613.6:677 (получить в библиотеке)

© V.M. Shmeleva, V.A. Kobilyanskaya, N.V. Aganezova, L.P. Papayan, 2010

## **Influence of haemocystein on plasma sensitivity to the activated C protein**

**V.M. Shmeleva<sup>1</sup>, V.A. Kobilyanskaya<sup>1</sup>, N.V. Aganezova<sup>1,2</sup>, L.P. Papayan<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint-Petersburg, Russia*

<sup>2</sup> *Saint-Petersburg Medical Academy for Post-Diploma Training, Saint-Petersburg, Russia*

*Shmeleva V.M.<sup>1</sup>, Kobilyanskaya V.A.<sup>1</sup>, Aganezova N.V.<sup>2</sup>, Papayan L.P.<sup>1</sup> Influence of haemocystein on plasma sensitivity to the activated C protein // Preventive and clinical medicine. – 2010. – № 1 (34). – P.*

<sup>1</sup>Federal State Institution «Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Agency for Advanced Technology Medical Aid». Russia, 191024, St.-Petersburg, 2 Sovetskaya str., 16. Tel.: 8 (812) 274-56-50, fax: 8 (812) 717-25-50, 8 (812) 274-92-27. E-mail: RNIHT@mail.ru или bloodscience@mail.ru

<sup>2</sup>State Educational Establishment for Additional Professional Training «Saint-Petersburg Medical Academy for Post-Diploma Training of the Federal Agency for Public Health and Social Development of the Russian Federation». Russia, 191015, St.-Petersburg, Kirochnaya str., 41. Tel.: 8 (812) 272-52-06, fax: 8 (812) 273-00-39. E-mail: admin@maps.spb.ru

**A b s t r a c t:** *The purpose of the study. Material and methods of the study. The results of the study.* Homocysteine levels and APC resistance were studied in 28 patients with premenstrual syndrome and 30 controls. Our data indicate that increased homocysteine levels are associated with reduced anticoagulant response to activated protein C, which may contribute to prothrombotic effect of hyperhomocysteinemia.

*Sphere of application results. Study findings или Conclusion. Additional information (если есть).*

**Key words:** haemocystein, plasma sensitivity, activated C protein

Information about the author(s):

Sukharev Alexander Evgenievich - doctor of medicine, head of the Astrakhan Scientific Regional Public Institution of Humanitarian Problems «GRANT», work tel.: (8-3912) 22-16-32, home tel.: (8-3912) 23-88-15, e-mail: asukharev@mail.com

Afanaseva Galina Alexandrovna – candidate of medical sciences, assistant-professor of the Department of Pathologic Physiology of Saratov State Medical University, work tel.: (8-845-2) 66-97-91, home tel.: 8(845-2) 51-15-87, mobile phone 8-903-384-00-97, e-mail: gafanaseva@yandex.ru

Текст статьи – с абзаца, Шрифт Times New Roman, 14 пт., межстрочный интервал 1,5, выравнивание по ширине, включающий:

**I n t r o d u c t i o n** (краткое введение), далее с новых строк.

**T h e p u r p o s e o f t h e s t u d y .**

**M a t e r i a l a n d m e t h o d s o f t h e s t u d y .**

**T h e r e s u l t s o f t h e s t u d y .**

**D i s c u s s i o n o f s t u d y r e s u l t s .**

**C o n c l u s i o n . и / или S t u d y f i n d i n g s** 1., 2, 3 и т.д. (с абзаца.). Текст выводов - выравнивание по ширине (поля те же, что и для всего текста).

**R e f e r e n c e s .** Список составляется по алфавиту, сначала отечественные авторы, затем зарубежные. Текст списка должен быть представлен на латинском алфавите в соответствии с правилами транслитерации. Соблюдение правил библиографического описания и пунктуации в соответствии с ГОСТ 7.05-2008 (Введен в действие 01.01.2009 г.) **обязательно!**

Accepted 00.00.10.

**Примеры библиографического описания работ (по ГОСТ 7.05 – 2008)****Книга одного-трех авторов**

Ратнер Г.Л. Электropунктурная рефлексотерапия / Г.Л. Ратнер. – Рига: Зинатне, 1979. – 159 с.

Адо В.А. Аллергия / В.А. Адо. – М.: Знание, 1984. – 160 с.

Экология человека и профилактическая медицина: мегатезаурус – большой словарь-справочник / авт. – сост. И.Б. Ушаков. – М.; Воронеж: ИПФ «Воронеж», 2001. – 488 с.

Гомелла Л.Г. Простатит и другие заболевания предстательной железы: пер. с англ. / Л.Г. Гомелла, Д.Д. Фрайд. – М.: АО «Крон-пресс», 1995. – 217 с.

Лобзин В.С. Нервно-мышечные болезни / В.С. Лобзин, Л.А. Сайкова, А.Г. Шиман. – СПб: Гиппократ, 1998. – 224 с.

Мосягина Е.Н. Болезни крови у детей: атлас / Е.Н. Мосягина, Н.А. Торубарова, Е.В. Владимирская. – М.: Медицина, 1981. – 180 с.

**Книга четырех и более авторов**

При наличии четырех авторов библиографическое описание книги начинают с заглавия независимо от места приведения в издании имен авторов. В области сведений об ответственности достаточно указать инициалы и фамилию первого автора и слова [и др.] или указать имена всех авторов.

Профессиональное здоровье оперативного персонала АЭС: методы поддержания и восстановления / В.И. Евдокимов, Г.Н. Роддунтин, В.Л. Маришук, Б.Н. Ушаков, И.Б. Ушаков. – М.; Воронеж: Истоки, 2004. – 250 с.

Здоровье здорового человека. Основы восстановительной медицины / А.Н. Разумов [и др.]; под ред. В.С. Шинкаренко. – М.: Медицина, 1996. – 413 с.

**Переводные издания**

Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей: пер. с нем. / У. Лейшнер; пер. и науч. ред. А.А. Шептулин. – М.: ГЭОТАР-Мед, 2001. – 364 с.

**Отдельный том многотомного издания**

Клиническая рентгенорадиология: руководство: в 5 т. / под ред. Г. А. Зедгенидзе. – М.: Медицина, 1984. – Т. 3: Рентгенодиагностика повреждений и заболеваний костей и суставов. – 463 с.

Руководство по урологии: в 3 т. / В.П. Авдошин [и др.]; под ред. Н.А. Лопаткина. – М.: Медицина, 1998. – Т. 2. – 768 с.

**Статья из журнала (одного-трех авторов)**

Свидовый В.И. Влияние производственных процессов на здоровье женщин, работающих в швейном производстве / В.И. Свидовый, Е.В. Смирнова // Вестн. СПбГМА им. И.И. Мечникова. – 2007. – № 1. – С. 74–75.

Евдокимов В.И. Система психопрофилактики психогенно обусловленных расстройств адаптации у летного состава / В.И. Евдокимов, И.Б. Ушаков // Авиакосмич. и экологич. медицина. – 2003. – № 6. – С. 16–20.

**Статья из журнала (четыре и более авторов)**

Для статей, написанных большим количеством авторов (четыре и более), допускается указание инициалов и фамилии первого автора с добавлением слов [и др.], заключенных в квадратные скобки, или приводятся имена всех авторов.

Риск – категория экономическая / В.А. Пономаренко, Г.П. Ступаков, Л.Г. Драч, В.Н. Карпов // Авиация и космонавтика. – 1990. – № 1. – С. 30–31.

Риск – категория экономическая / В.А. Пономаренко [и др.] // Авиация и космонавтика. – 1990. – № 1. – С. 30–31.

**Статья из сборников трудов учреждений, научных конференций, съездов, симпозиумов и др.**

Регенераторная способность печени при HCV-инфекции / С.Н. Комиссаров [и др.] // Общие подходы к диагностике и профилактике инфекционных заболеваний: материалы междунар. конф. – Харьков, 2007. – С. 80–81.

Двинянинова Г.С. Комплимент: Коммуникативный статус или стратегия в дискурсе / Г. С. Двинянинова // Социальная власть языка: сб. науч. тр. – Воронеж, 2001. – С. 101–106.

**Глава, раздел из книги**

Бодров В.А. Профессиональный психологический отбор авиационных специалистов / В.А. Бодров, Б.П. Покровский // Авиационная медицина: руководство / под ред. Н.П. Рудного, П.В. Васильева. – М.: Медицина, 1986. – Гл. 24. – С. 352–364.

Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы / А.М. Вейн // Болезни нервной системы: руководство для врачей: в 2 т. / под ред. П.В. Мельничука. – М.: Медицина, 1982. – Т. 2, разд. 35. – С. 336–365.

**Описание официальных материалов**

Российская Федерация. Конституция (1993). Конституция Российской Федерации: офиц. изд. – М. : Маркетинг, 2001. – 39 с.

**Описание нормативных документов**

Описание нормативных документов может проводиться с заголовка или с заглавия документа. Во втором случае в сведениях, уточняющих заглавие, приводят сокращенное наименование вида документа, его номер. В области специфических сведений указывают номер документа, взамен которого вводится новый, время введения его и действие и др. Для патентных документов в этой области после запятой приводятся данные официального бюллетеня.

Нормативные документы могут регистрироваться по аналитическому описанию. В этом случае сведения об идентифицирующем документе приводятся после соединительного элемента (/).

**Государственный стандарт (ГОСТ)**

Здравоохранение: общие правила и нормы: [сборник]. – М. : Изд-во стандартов, 1996. – 303 с.

Указатель нормативных документов на изделия медицинской техники и отдельные виды изделий медицинского назначения / Л.Б. Белькова [и др.]; под ред. В.А. Викторова. – М. : ВНИИМП-Вита, 2003. – 165 с.

**Отраслевой стандарт (ОСТ)**

ОСТ 64-1-66-79. Столы медицинские хирургические. Общие технические условия. – Взамен ОСТ 64-1-66-75; введ. 01.07.80 г.; срок действия до 01.07.85 г. – М. : М-во мед. пром., 1979. – 25 с.

**Технические условия (ТУ)**

ТУ 6-19-37-219-89. Клеенка медицинская компрессная. – Взамен ТУ 6-05-37-219-77; введ. 15.01.88 г.; срок действия до 15.01.93. – М. : Изд-во стандартов, 2003. – С. 44].

**Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы (СанПин)**

СанПин 2.1.2.1188-03. Плавательные бассейны. Гигиенические требования к устройству, эксплуатации и качеству воды, контроль качества // Бюл. нормативных и методических документов Госсанэпиднадзора: офиц. изд. – М., 2003. – Вып. 2 (12). – С. 126–143.

**Депонированные научные работы**

Егшатын Т.И. Современное состояние заболеваемости и лабораторной диагностики листериоза (обзор) / Т.И. Егшатын [и др.]. – Ставрополь, 1998. – Деп. в ВИНТИ 30.12.1998, № 3980-В98.

Социологические исследования малых групп населения / В.И. Иванов [и др.]; М-во образования Рос. Федерации, Финансовая академия. – М., 2002. – С. 108–109. – Дел. в ВИНТИ 13.06.02, № 145432.

**Патент на изобретение**

Пат. 2268011 РФ, МПК А 61 В 17/11, А 61 В 17/12. Устройство для наложения сосудистых анастомозов / Н.П. Кораблева, Г.Ю. Феденко, А.Н. Барсуков; заявитель и патентообладатель Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова. – № 2004119600/14; заявл. 28.06.04; опубл. 20.01.06, Бюл. № 02. – 5 с.

Пат. 63670 РФ, МПК А 61 К 33/14, А 61 Р 31/02. Устройство для установки фиксатора лавсанового сосудистого протеза / А.В. Лытаев, С.А. Линник, Хлынов А.М.; заявитель и патентообладатель Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова. – № 2007106249/22; заявл. 19.02.07; опубл. 10.06.07, Бюл. № 16. – 5 с.

**Порядок рецензирования рукописей**

Все рукописи статей, направленные в журнал, должны пройти процедуру рецензирования, состоящую из 4 этапов: а) главным редактором (main editor peer review), б) открытое рецензирование (open peer review – автор и рецензент знают друг о друге), в) одностороннее «слепое» (single-blind – редактор знает об авторе, автор – нет), г) двухстороннее «слепое» (double-blind – оба не знают друг о друге).

Рецензирование осуществляется специалистом в данной области научного знания, имеющим ученую степень, ученое звание. Рецензия пишется в свободной форме по представленным ниже критериям с указанием рассматриваемой в статье проблемы, оценкой актуальности, научной новизны и правдивости зна-

чимости исследования, материала, методов и средств, используемых в исследовании, методов статистического анализа и достоверности представленных результатов и практической значимости. Оцениваются также формальные характеристики статьи и соблюдение автором (ами) требований к оформлению статьи.

Автор статьи должен указать специалиста в данной области научного знания, которому можно поручить рецензирование статьи. Рецензия должна содержать полные сведения о рецензенте. Подлинность подписи рецензента должна быть заверена Ученым секретарем совета или доверенным лицом и печатью учреждения.



## РЕЦЕНЗИЯ

на статью (Фамилии, инициалы авторов, полное название статьи)

Далее в свободной форме дается оценка статьи по следующим критериям:

**Название статьи.** Должно быть кратким и точно отражать содержание и объект исследования, сжато указывать на решаемую часть проблемы, представленную в статье.

**Состояние проблемы.** Кратко и критически оценить описанные автором степень разработанности проблемы, глубину представленных в виде пристатейных списков публикаций по теме, обоснованную актуальность проблемы, поставленные нерешенные вопросы.

**Цель исследования.** Отражает ли желаемый конечный результат, который необходимо получить в итоге проведенной работы по представленному в статье фрагменту исследования: постановка новой проблемы; обоснование оригинальной теории, концепции, доказательства, закономерности; фактическое подтверждение собственной концепции, теории; разработка новой или усовершенствованной медицинской технологии, комплекса мероприятий; подтверждение новой оригинальной, заимствованной концепции; решение частной научной задачи – комплексная оценка факторов; констатация известных фактов.

**Материал исследования.** Описаны ли автором объекты исследования (истории болезни; протоколы; отчетная и учетная документация; пациенты по полу, возрасту, диагнозу и др. признакам; волонтеры, добровольцы по полу, возрасту, массе и длине тела, др. признакам; группы населения по разным признакам; культуры клеток и тканей; биологические объекты и лабораторные животные; показатели окружающей среды и др.), место и условия проведения исследования, объем исследования, который должен быть достаточным для статистической оценки результатов.

**Методы исследования.** Указаны ли автором методы исследования объекта, даны ли их краткие описания или ссылки на официальные источники (регистры), адекватны ли выбранные методы поставленным задачам выявления и оценки характеристик объекта.

**Используемые средства.** Правильно ли в статье указаны используемые средства (аппаратура, реактивы, медикаменты, инструментарий и др.) – указан ли номер государственной регистрации или иной разрешительный документ на применение в медицинской практике на территории РФ, указана ли страна-изготовитель и страна производитель.

**Оценка выбора методов статистического анализа и достоверности** представленных результатов.

**Научная новизна:** Необходимо оценить удалось ли автору раскрыть новое научное знание по вопросу (объекту) исследования, которое автор предполагал получить при решении поставленной научной проблемы. Отличается ли полученное новое научное знание от предшествующих исследователей.

**Практическая значимость.** Предложен: новый метод диагностики, лечения, профилактики; новая классификация, алгоритм; новые лекарственные препараты, результаты их апробации и показатели эффективности. Даны частные или слишком общие, неконкретные рекомендации. Практических целей не ставится.

**Формальная характеристика статьи**

Стиль изложения – хороший, (не) требует авторской правки, сокращения.

Таблицы – (не) правильное построение таблиц (наличие боковика и заголовка), ((не) информативны, избыточны.

Рисунки – приемлемы, перегружены информацией, (не) повторяют содержание таблиц.

Список литературы оформлен в соответствии (не в соответствии) с требованиями ГОСТ 7.05-2008

**Проблема (раздел журнала)** Общественное здоровье и здравоохранение. Охрана материнства и детства. Питание и здоровье населения. Гигиена окружающей и производственной среды. Диагностика, лечение, профилактика инфекционных болезней человека. Эпидемиология, микробиология, инфекционные и паразитарные болезни. Социально значимые болезни и состояния. Экстремальная медицина. Спортивная медицина. Восстановительная медицина. Медицинская психология. Подготовка кадров.

**Тип статьи:** Оригинальное научное исследование. Новые технологии, методы диагностики, лечения, профилактики. Фундаментальные исследования. Клинические и экспериментальные исследования. Научный обзор. Дискуссия. История медицины. Обмен опытом. Наблюдения из практики. Практические рекомендации. Рецензия. Лекция. Краткое сообщение. Юбилей. Информационные сообщения, решения съездов, конференций, пленумов.

**ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Статья актуальна, описывает достоверные результаты экспериментальных исследований, содержит решение поставленных задач, обладающее научной и практической новизной, выводы (заключение) вытекают из представленных материалов, статья оформлена в соответствии с требованиями, относится к классу «оригинальное научное исследование» рекомендуется для печати в разделе «Питание и здоровье населения».

Рецензент Фамилия, инициалы

Полные сведения о рецензенте: Фамилия, имя, отчество полностью, ученая степень и звание, должность, сведения об учреждении (название с указанием ведомственной принадлежности), адрес, с почтовым индексом, номер, телефона и факса с кодом города)

Дата

Подпись

Подлинность подписи рецензента подтверждаю: Секретарь

Печать учреждения

Формы сопроводительных документов  
(на бланке учреждения)

## НАПРАВЛЕНИЕ

№ \_\_\_\_\_  
(дата) (исходящий номер)

Главному редактору журнала  
«Профилактическая и клиническая медицина»  
Академику РАМН А.В. Шаброву

Направляем рукопись статьи автора (ов) \_\_\_\_\_  
на тему \_\_\_\_\_,  
рекомендованную Проблемной комиссией « \_\_\_\_\_ »  
(Протокол № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_) для опубликования в журнале, в рубрике \_\_\_\_\_  
Работа является диссертационным (кандидатским, докторским) исследованием.  
Представленные в рукописи статьи материалы не были опубликованы в другом печатном издании и не находятся на  
рассмотрении в редакции другого журнала.  
Контактная информация автора, ответственного за дальнейшую переписку с редакцией:  
Фамилия, имя, отчество  
Ученая степень, звание  
Должность  
Название учреждения  
Почтовый индекс, адрес  
Код города, телефон/факс  
Адрес электронной почты.

### Приложения

1. В прозрачном файле, закрытом с 3-х сторон:  
Рукопись статьи – 1 экз.  
Диск или дискета – 1 экз.
2. В прозрачном файле, закрытом с 3-х сторон):  
Направление организации – 1 экз.  
Рецензия – 2 экз.  
Экспертное заключение – 1 экз.  
Регистрационная карта публикации – 2 экз.  
Копия квитанции об оплате (0,25 рубля за 1 знак включая пробел)  
Пластиковый конверт (229х324 мм.) с адресом получателя (для иногородних) – 1 экз.

Подпись проректора по НИР, руководителя (заместителя) учреждения (расшифровка подписи)  
Гербовая печать учреждения

(на бланке учреждения)  
«УТВЕРЖДАЮ»

Директор (Зам. директора по науке),  
Ректор (Проректор по НИР)

(руководитель учреждения)

(подпись и печать учреждения)

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ г.

Протокол № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ г.

## ЭКСПЕРТНОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ О ВОЗМОЖНОСТИ ОПУБЛИКОВАНИЯ

Экспертная комиссия \_\_\_\_\_  
(организация с указанием ведомственной принадлежности)

рассмотрев статью авторов \_\_\_\_\_  
« \_\_\_\_\_ » на 8 стр.

подтверждает, что в материале не содержатся сведения, предусмотренные разделом 3 Положения-88.

На публикацию материала не следует получить разрешение МЗ РФ и социального развития или другой организации.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** статья отвечает требованиям документов, устанавливающих порядок открытой публикации, и может  
быть опубликована в открытой печати.

Председатель комиссии (руководитель - эксперт):

Профессор \_\_\_\_\_ (расшифровка подписи)  
подпись

**ДОГОВОР ПОЖЕРТВОВАНИЯ №**

Санкт-Петербург

«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-петербургская медицинская академия им. И. И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», именуемое в дальнейшем «Одаряемый», в лице ректора Шаброва А.В., действующего на основании Устава, с одной стороны, и \_\_\_\_\_,

(Ф.И. О. физического лица Жертвователя полностью)

именуемый в дальнейшем «Жертвователь», с другой стороны, заключили настоящий договор о нижеследующем:

**1. ПРЕДМЕТ ДОГОВОРА**

1.1. По настоящему договору Жертвователь безвозмездно передает Одаряемому, а Одаряемый принимает денежные средства Жертвователя в сумме \_\_\_\_\_ рублей, именуемое в дальнейшем «Пожертвование».

1.2. Пожертвование передается Одаряемому с целью использования на оплату работ и услуг по подготовке к изданию и изданию электронного и печатного научного журнала «Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова» и/или «Профилактическая и клиническая медицина»: оплата за выполнение экспертизы, рецензирования, научного и технического редактирования рукописей научных статей; оплата сервисных услуг по допечатной подготовке электронной версии журнала на русском языке в онлайн-новой системе управления издательским процессом, оплата услуг типографии по изданию научного журнала на русском языке; оплата работ по подготовке файлов в формате pdf и загрузке их в Российские базы научного цитирования РИНЦ на платформу elibrary; оплата перевода научных статей на английский язык; оплата допечатной подготовке электронной версии журнала на английском языке; оплата сервисных услуг по подготовке файлов в формате pdf и загрузке их в зарубежные поисковые базы научного цитирования Scopus издательства Elsevier и др.; ежегодная оплата рекламы по подписным индексам на журнал, оплата работ по электронной и почтовой рассылке журнала, оплата услуг по поддержке сайтов журнала на русском и английском языках и размещению Интернет-рекламы о журналах, издаваемых Одаряемым.

1.3. Денежные средства Жертвователя перечисляются на расчетный счет Одаряемого или вносятся в кассу Одаряемого. Копия платежного документа (кассового чека или платежного поручения) предоставляются Жертвователем Одаряемому.

**2. ОБЯЗАННОСТИ СТОРОН**

2.1. Жертвователь обязуется передать Пожертвование Одаряемому в течение 5-ти дней с момента подписания настоящего договора и гарантировать, что Пожертвование свободно от прав третьих лиц.

2.2. Одаряемый вправе в любое время до получения Пожертвования от него отказаться. Отказ Одаряемого от Пожертвования должен быть совершен в письменной форме. В таком случае настоящий договор считается расторгнутым с момента получения Жертвователем письменного отказа.

2.3. Одаряемый обязан использовать Пожертвование исключительно в целях, указанных в п. 1.2. настоящего Договора

2.4. Если использование Пожертвования в соответствии с целями, указанными в п. 1.2 настоящего Договора, становится невозможным вследствие изменившихся обстоятельств, то Пожертвование может быть использовано Одаряемым в других целях только с согласия Жертвователя.

**3. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ОДАРЕМОГО И ПОРЯДОК РАССМОТРЕНИЯ СПОРОВ**

3.1. Использование Пожертвования или его части не в соответствии с оговоренными в п. 1.2. настоящего договора целями ведет к отмене договора пожертвования. В случае отмены договора пожертвования Одаряемый обязан возвратить Жертвователю Пожертвование.

3.2. Стороны освобождаются от ответственности за неисполнение или ненадлежащее исполнение своих обязательств по настоящему договору в случае действия обстоятельств непреодолимой силы, а также иных обстоятельств, которые независимы от воли Сторон, не могли быть ими предвидены в момент заключения настоящего договора и предотвращены разумными средствами при их наступлении.

3.3. К обстоятельствам, указанным в п. 3.2. настоящего договора относятся: война и военные действия, восстание, эпидемии, землетрясения, наводнения, акты органов власти, непосредственно затрагивающие предмет настоящего договора и иные события, которые компетентный суд признает и объявит случаями непреодолимой силы.

3.4. Сторона, подвергшаяся действию таких обстоятельств, обязана немедленно в письменном виде уведомить другую Сторону о возникновении, виде и возможной продолжительности действия соответствующих обстоятельств. Если эта сторона не сообщит о наступлении соответствующего обстоятельства, она лишается права ссылаться на него, разве что само такое обстоятельство препятствовало отправлению такого сообщения.

3.5. Наступление обстоятельств, предусмотренных настоящей статьей, при условии соблюдения требований п. 3.4 настоящего договора, продлевает срок исполнения обязательств на период, который в целом соответствует сроку действия наступившего обстоятельства и разумному сроку для его устранения.

3.6. Все споры, вытекающие из настоящего договора, будут по возможности разрешаться Сторонами путем переговоров. При недостижении согласия спор подлежит передаче на рассмотрение в суд в соответствии с законодательством Российской Федерации.

**4. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ**

4.1. Настоящий договор составлен в двух экземплярах, имеющих равную юридическую силу – по одному для каждой Стороны.

4.2. Настоящий договор вступает в силу с момента его подписания Сторонами.

4.3. Все изменения и дополнения к настоящему договору должны быть составлены в письменной форме и подписаны уполномоченными представителями сторон.

**5. РЕКВИЗИТЫ И ПОДПИСИ СТОРОН**

**Одаряемый:** ГОУ ВПО СПб ГМА им. И.И. Мечникова Росздрава. ИНН 7806028854 КПП 780601001

Получатель: УФК по г. Санкт-Петербургу (ОФК 07, ГОУ ВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова Росздрава)

ГРКЦ ГУ Банка России по г. Санкт-Петербургу, г. Санкт-Петербург. Расчетный счет: 40503810600001000001

БИК 044030001 Лицевой счет: 03721871630 ОКВЭД 80.30.1 ОКАТО 40278561000 ОКПО 01963172

Юридический адрес: 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, дом 47.

**Жертвователь:** \_\_\_\_\_

(Ф.И. О. физического лица Жертвователя полностью, подпись)

Адрес:

Паспорт \_\_\_\_\_, выдан \_\_\_\_\_

Ректор ГОУ ВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова Росздрава Шабров А.В.

М.П.

## ДОГОВОР ПОЖЕРТВОВАНИЯ №

Санкт-Петербург «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-петербургская медицинская академия им. И.И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», именуемое в дальнейшем «Одаряемый», в лице ректора Шаброва А.В., действующего на основании Устава, с одной стороны, и \_\_\_\_\_,

(Наименование организации Жертвователя, в лице *Фамилия, инициалы руководителя*, действующего на основании документа) именуемый в дальнейшем «Жертвователь», с другой стороны, заключили настоящий договор о нижеследующем:

### 1. ПРЕДМЕТ ДОГОВОРА

1.1. По настоящему договору Жертвователь безвозмездно передает Одаряемому, а Одаряемый принимает денежные средства Жертвователя в сумме \_\_\_\_\_ рублей, именуемое в дальнейшем «Пожертвование».

1.2. Пожертвование передается Одаряемому с целью использования на оплату работ и услуг по подготовке к изданию и изданию электронного и печатного научного журнала «Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова» и/или «Профилактическая и клиническая медицина»: оплата за выполнение экспертизы, рецензирования, научного и технического редактирования рукописей научных статей; оплата сервисных услуг по допечатной подготовке электронной версии журнала на русском языке в онлайн-системе управления издательским процессом, оплата услуг типографии по изданию научного журнала на русском языке; оплата работ по подготовке файлов в формате pdf и загрузке их в Российские базы научного цитирования РИНЦ на платформу elibrary; оплата перевода научных статей на английский язык; оплата допечатной подготовке электронной версии журнала на английском языке; оплата сервисных услуг по подготовке файлов в формате pdf и загрузке их в зарубежные поисковые базы научного цитирования Scopus издательства Elsevier и др.; ежегодная оплата рекламы по подписным индексам на журнал, оплата работ по электронной и почтовой рассылке журнала, оплата услуг по поддержке сайтов журнала на русском и английском языках и размещению Интернет-рекламы о журналах, издаваемых Одаряемым.

1.3. Денежные средства Жертвователя перечисляются на расчетный счет Одаряемого. Копия платежного поручения предоставляется Жертвователем Одаряемому.

### 2. ОБЯЗАННОСТИ СТОРОН

2.1. Жертвователь обязуется передать Пожертвование Одаряемому в течение 5-ти дней с момента подписания настоящего договора и гарантировать, что Пожертвование свободно от прав третьих лиц.

2.2. Одаряемый вправе в любое время до получения Пожертвования от него отказаться. Отказ Одаряемого от Пожертвования должен быть совершен в письменной форме. В таком случае настоящий договор считается расторгнутым с момента получения Жертвователем письменного отказа.

2.3. Одаряемый обязан использовать Пожертвование исключительно в целях, указанных в п. 1.2. настоящего Договора

2.4. Если использование Пожертвования в соответствии с целями, указанными в п. 1.2 настоящего Договора, становится невозможным вследствие изменившихся обстоятельств, то Пожертвование может быть использовано Одаряемым в других целях только с согласия Жертвователя.

### 3. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ОДАРЕМОГО И ПОРЯДОК РАССМОТРЕНИЯ СПОРОВ

3.1. Использование Пожертвования или его части не в соответствии с оговоренными в п. 1.2. настоящего договора целями ведет к отмене договора пожертвования. В случае отмены договора пожертвования Одаряемый обязан возвратить Жертвователю Пожертвование.

3.2. Стороны освобождаются от ответственности за неисполнение или ненадлежащее исполнение своих обязательств по настоящему договору в случае действия обстоятельств непреодолимой силы, а также иных обстоятельств, которые независимы от воли Сторон, не могли быть ими предвидены в момент заключения настоящего договора и предотвращены разумными средствами при их наступлении.

3.3. К обстоятельствам, указанным в п. 3.2. настоящего договора относятся: война и военные действия, восстание, эпидемии, землетрясения, наводнения, акты органов власти, непосредственно затрагивающие предмет настоящего договора и иные события, которые компетентный суд признает и объявит случаями непреодолимой силы.

3.4. Сторона, подвергшаяся действию таких обстоятельств, обязана немедленно в письменном виде уведомить другую Сторону о возникновении, виде и возможной продолжительности действия соответствующих обстоятельств. Если эта сторона не сообщит о наступлении соответствующего обстоятельства, она лишается права ссылаться на него, разве что само такое обстоятельство препятствовало отправлению такого сообщения.

3.5. Наступление обстоятельств, предусмотренных настоящей статьей, при условии соблюдения требований п. 3.4 настоящего договора, продлевает срок исполнения обязательств на период, который в целом соответствует сроку действия наступившего обстоятельства и разумному сроку для его устранения.

3.6. Все споры, вытекающие из настоящего договора, будут по возможности разрешаться Сторонами путем переговоров. При недостижении согласия спор подлежит передаче на рассмотрение в суд в соответствии с законодательством Российской Федерации.

### 4. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

4.1. Настоящий договор составлен в двух экземплярах, имеющих равную юридическую силу – по одному для каждой Стороны.

4.2. Настоящий договор вступает в силу с момента его подписания Сторонами.

4.3. Все изменения и дополнения к настоящему договору должны быть составлены в письменной форме и подписаны уполномоченными представителями сторон.

### 5. РЕКВИЗИТЫ И ПОДПИСИ СТОРОН

**Одаряемый:** ГОУ ВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова Росздрава. ИНН 7806028854 КПП 780601001

Получатель: УФК по г. Санкт-Петербургу (ОФК 07, ГОУ ВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова Росздрава)

ГРКЦ ГУ Банка России по г. Санкт-Петербургу, г. Санкт-Петербург. Расчетный счет: 40503810600001000001

БИК 044030001 Лицевой счет: 03721871630 ОКВЭД 80.30.1 ОКАТО 40278561000 ОКПО 01963172

Юридический адрес: 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, дом 47.

**Жертвователь:** \_\_\_\_\_

(Наименование организации Жертвователя, юридический адрес и банковские реквизиты полностью)

Ректор ГОУ ВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова Росздрава  
\_\_\_\_\_  
М.П. \_\_\_\_\_ /Шабров А.В. /

Ф.И. О. руководителя организации Жертвователя  
\_\_\_\_\_  
М.П. \_\_\_\_\_ /

## РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА ПУБЛИКАЦИИ\* № \_\_\_\_\_

Дата поступления \_\_\_\_\_

Фамилия, инициалы всех авторов статьи	Название статьи полное

В рукописи количество				Оплата		Направлена на		Выходные данные		
Печатных знаков с учетом пробелов	таблиц	рисунков	источников литературы	№ квитанции	Сумма, руб.	рецензию	редактирование	год	№	стр. от... до...

Опись вложения оригиналов документов	+, -	Оформление рукописи, соответствие электронной версии	+, -	Структура статьи	+, -
Регистрационная карта публикации в 2-х экз.		УДК		Введение	
Направление (на бланке, рег №, должность, подпись, печать)		© инициалы, фамилии авторов на русск. языке © инициалы, фамилии авторов на англ. языке		Цель исследования	
Экспертное заключение (подписи, печать)		Заголовок без сокращений строчными буквами		Материал и методы исследования	
Рецензия на статью (подпись рецензента, заверенная уполномоченным лицом и гербовая печать) в 2-х экз.		Инициалы, фамилии авторов, надстрочно № организации <sup>1, 2, 3</sup>		Результаты исследования и их обсуждение	
Сведения (уч. степень, уч. звание, должность, место работы) и контактная информация о рецензенте		Надстрочно №, названия организаций, без ведомственной принадлежности, город, страна		Таблицы пронумерованы, имеют заголовки и ссылки в тексте	
Документ, подтверждающий профессиональную перевод, с подписью и печатью организации		Библиографическое описание статьи (Фамилии и инициалы всех авторов, название статьи // название журнала. – год. – №. – С.		Рисунки четкие, имеют условные обозначения, подписанные подписи, ссылки в тексте	
Рукопись статьи на русском языке для печати в журнале		Надстрочный номер и полные названия организаций в той же последовательности		Заключение или выводы (1, 2, 3)	
Рукопись статьи на английском языке для размещения на сайте, в «Index citation Scopus»		Резюме Ключевые слова		Список литературы нумерованный без использования опции «Список» отечественные, затем зарубежные публикации по алфавиту	
Лазерный диск с 2 файлами по фамилии первого автора: 1 файл со статьей на русском языке с Summary, Key words, Data on authors для опубликования в журнале 2 файл со статьей на английском языке (без ФИО, резюме и ключевых слов, сведений об организациях и авторах на русском языке)		Библиографическое описание статьи на английском языке (Фамилии и инициалы всех авторов, название статьи // название журнала. – год. – №. – С.  Надстрочный номер и полные названия организаций в той же последовательности на английском языке		Библиографическое описание статьи: Фамилии и инициалы авторов Название // Выходные данные: название журнала. – год. – Том. – №. – С. от.. до или  книги: Фамилии и инициалы авторов Название. – место издания: название изд-ва, год, кол с. или С. от... до	
Файл карман для сопроводительных документов Файл-карман для статьи с диском		Summary Key words		<b>ЗАЯВЛЕНИЕ</b> (только для иногородних) Прошу выслать журнал с опубликованной статьей.	
Пластиковый конверт размером 229х324 (250 х 353) мм с полным адресом получателя (иногородним)		Сведения об авторах (ФИО полностью, ученая степень, ученое звание, должность, телефон, факс, электронный адрес)		Оплату почтовых расходов гарантирую.	
Контактное лицо, ответственное за дальнейшую переписку с редакцией (заполнять обязательно):		Data on authors (на английском языке: ФИО полностью, ученая степень, ученое звание, должность, телефон, факс, электронный адрес)		Дата	
Имя				Подпись	
Отчество				Кому	
Код города		Расчет оплаты: 0,25 руб. х кол. зн. с проб		Проспект (улица)	
Тел. рабочий		Почтовые расходы		№ дома	
Тел. домашний		Общая сумма		№ корпуса	
Тел. мобильный		Документ об оплате №		№ квартиры	
Факс				Город	
E-mail				Индекс	

Отметка о наличии: знак + «есть»; знак – «отсутствует»

\* Регистрационная карта заполняется вручную (форму не менять, по контуру не вырезать!)